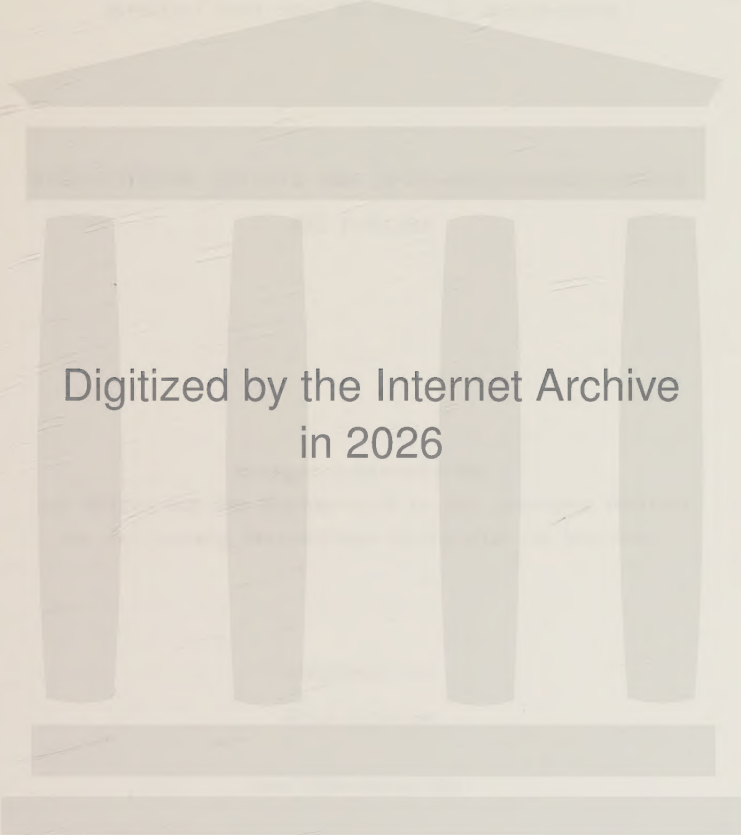


HISTOLOGISCHE EFFEKTE
DER 13-CIS-RETINSÄURETHERAPIE
BEI ROSAZEA

Erich Schiller

*Diss
München
1984*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554007_0048

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. O. Braun-Falco

HISTOLOGISCHE EFFEKTE DER 13-CIS-RETINSÄURETHERAPIE
BEI ROSAZEA

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Erich Schiller

aus Dietmannsried

1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. o. Braun-Falco

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.06.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

I N H A L T

	Seite
EINLEITUNG	4
ROSAZEA	8
Ätiologie	8
Klinik	14
Besondere Verlaufsformen und Komplikationen	16
Differentialdiagnose	20
Bisherige Therapieformen	23
Histopathologie	26
13-CIS-RETINSÄURE	29
Vom Vitamin A zur 13-cis-Retinsäure	29
Wirkungen der 13-cis-Retinsäure	30
Orale Behandlung der Rosazea mit 13-cis-Retinsäure	34
MATERIAL UND METHODEN	42
Zusammensetzung des Krankengutes	42
Herstellung und Auswertung der Präparate	44
ERGEBNISSE	47
Querschnittsfläche der Talgdrüsen	47
Entzündungszellen	51
Querschnittsfläche der Gefäße	54
Zusammenfassung der Ergebnisse	55
DISKUSSION	57
Veränderungen der Talgdrüsen	57
Besserung der Entzündung	58
Abblassen der Erytheme	59
ZUSAMMENFASSUNG	61
LITERATURVERZEICHNIS	63

E I N L E I T U N G

Die Kupferfinne oder Rotfinne, wie der Volksmund die Rosazea nennt, ist seit Jahrhunderten bekannt. Ambroise Paré gab ihr den Namen Gutta rosacea. Später und teilweise noch bis in unsere Zeit wurde sie Acne rosacea genannt. Unna wird es zugeschrieben, den Terminus Acne als erster fallengelassen zu haben, weil er die fehlende Beziehung zwischen beiden Erkrankungen erkannte.

Rosazea ist eine häufige dermatologische Erkrankung. Leitsymptom sind flüchtige, später persistierende zentrofaziale Erytheme bis hin zu Teleangiektasien. In unterschiedlich starkem Maße ausgeprägt ist die entzündliche Komponente mit Papeln, Papulopusteln und Knoten. Im üblicherweise chronischen Verlauf können schließlich diffuse Bindegewebs- und Talgdrüsenhyperplasien auftreten. An der Nase führen sie zu einer knolligen Auftreibung, dem Rhinophym, das eine späte Manifestationsform der Rosazea besonders bei Männern darstellt. Diese Gesichtsveränderungen sind eine wesentliche kosmetische Beeinträchtigung und eine schwere psychische Belastung für die Betroffenen.

Da die Ätiologie der Rosazea nach wie vor ungeklärt ist, stützen sich therapeutische Maßnahmen auf empirisch gefundene Ergebnisse. Neben der klassischen Lokaltherapie besteht die bisher wirksamste Behandlung in der oralen Gabe von Tetrazyklinen (96). Pye und Burton führten 1976 Metronidazol, ein Medikament zur Behandlung von Trichomonadeninfektionen, aufgrund einer zufällig gemachten Beobachtung in die Rosazeatherapie ein (84).

Seit kurzem wird auch 13-cis-Retinsäure (Isotretinoin) zur Beeinflussung der Rosazea mit Erfolg eingesetzt (64). Die Retinoide, Abkömmlinge der Vitamin-A-Säure, deren wichtigste Vertreter 13-cis-Retinsäure und das aromatische Retinoid sind, erlangten in den letzten Jahren große Bedeutung für die Dermatotherapie.

Aromatisches Retinoid wurde das Therapeutikum bei Psoriasis, erblichen Verhornungsstörungen und verschiedenen Präkanzerosen.

13-cis-Retinsäure hat sich aufgrund seiner experimentell nachgewie-

senen sebumsuppressiven und antiinflammatorischen Wirkung bei Akne, besonders bei schweren Formen, bewährt (26, 69, 76).

Nikolowski und Plewig nennen als weitere Indikation Formen der Rosazea, bei denen vorausgegangene Therapieversuche mit Tetracyclin oder Metronidazol erfolglos geblieben waren (64).

Die entscheidenden klinischen Effekte der oralen Rosazeabehandlung mit 13-cis-Retinsäure sind die Rückbildung der entzündlichen Effloreszenzen, die Abblassung des Erythems und bei Patienten mit Rhinophym eine Verkleinerung der Nase. Die Teleangiektasien werden weniger beeinflußt.

In dieser Rosazeastudie geht es darum, den bekannten klinischen Veränderungen während der 13-cis-Retinsäuretherapie das histologische Korrelat gegenüberzustellen (Abbildung 1). Die auffälligsten Veränderungen im histologischen Schnittpräparat betreffen die Talgdrüsen, das entzündliche Infiltrat und die für Rosazea pathognomischen weitgestellten Gefäße. Durch Bestimmung der Querschnittsflächen der Talgdrüsen und der Gefäße sowie durch Auszählen der Entzündungszellen sollen die histologisch nachweisbaren Veränderungen der 13-cis-Retinsäure quantitativ erfaßt und mit ihren bereits bekannten Wirkungen verglichen werden.



Abbildung 1a. Rosazea. Vor Therapie (Gesicht).
Typischer histologischer Befund mit Talgdrüsen, Teleangi-
ektasien und einem vorwiegend perivaskulären Rundzel-
leninfiltrat.

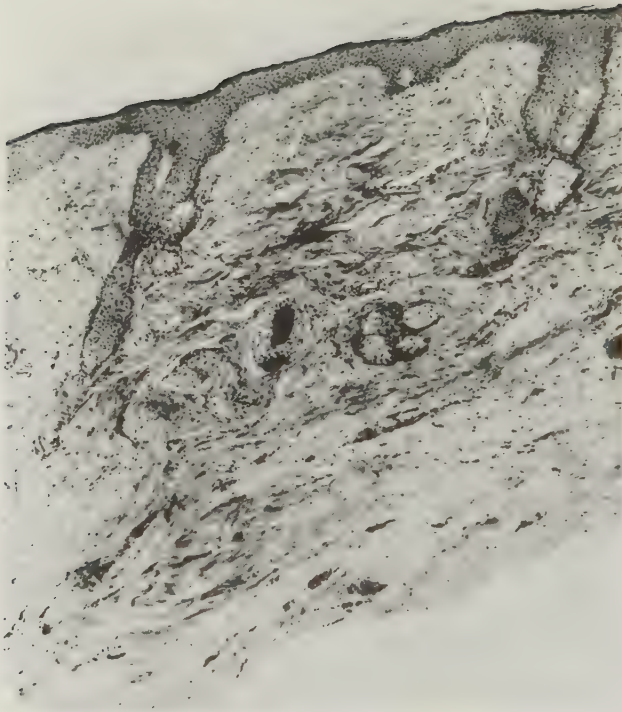


Abbildung 1b. Rosazea. Nach Therapie mit 13-cis-Retinsäure (Gesicht).
Verkleinerung der Talgdrüsen, Abnahme des Rundzelleninfiltrats und weniger deutlich auch Rückbildung der Teleangiektasien.

ROS AZEA

ÄTIOLOGIE

Die Ätiologie der Rosazea ist nach wie vor ungeklärt. Das gehäufte Auftreten in einzelnen Familien läßt auf eine genetische Disposition schließen. Auch der hellhäutige Typ Skandinaviens und Nordeuropas scheint bevorzugt betroffen zu sein. Seit Jahrzehnten wird darüber hinaus eine Vielzahl weiterer Faktoren diskutiert, die im nachfolgenden genauer betrachtet werden.

Störungen des Magen-Darm-Traktes

Gastrointestinale Befunde nehmen in der Diskussion ätiologischer Faktoren der Rosazea einen breiten Raum ein. Vielleicht hat das Flushphänomen, das viele Patienten auf bestimmte Getränke hin zeigen, die Annahme einer Assoziation mit dem Verdauungsapparat gefördert.

In der Regel wurde ursächlich bei der Rosazea eine An- oder Subazidität auf dem Boden einer chronischen atrophischen Magenschleimhautveränderung angenommen. Es ist aber zu berücksichtigen, daß chronisch atrophische Prozesse im Alter gehäuft auftreten und pathologische Befunde nicht mit den subjektiven Beschwerden korrelieren müssen. Oft scheiterten eindeutige Aussagen an kleinen Patientenzahlen. Drunkenmölle und Schulz (20) konnten anhand von Magenaziditätsanalysen und Schleimhautbiopsien eines zufällig ausgewählten Patientenkollektivs von 50 Rosazeakranken keine signifikanten Unterschiede der Magensekretion oder Schleimhautmorphologie im Vergleich zu Kontrollgruppen ohne Hauterkrankungen nachweisen. Auch Magenfunktionsprüfungen hinsichtlich Sekretionsleistung und Entleerungszeit brachten keine Abweichungen von den Werten hautgesunder Personen entsprechenden Alters (27). Pathologische Befunde in Jejunumbiopsien waren ebenfalls nicht gehäuft zu beobachten (58). Diese Ergebnisse sprechen nicht für einen Zusammenhang zwischen gastrointestinalen Störungen und der Entwicklung einer Rosazea.

Bakterien

Obwohl Tetracykline erfolgreich zur Rosazeabehandlung eingesetzt werden, ließen sich weder aus Hautabstrichen noch aus Biopsien pathogene Bakterien züchten. Auch gramgefärbte histologische Präparate zeigten keine Ansammlung pathogener Bakterien (56).

Demodex folliculorum

Die Haarfollikelmilben *Demodex folliculorum* und *Demodex brevis* sind die häufigsten ständigen Ektoparasiten des Menschen. Die größte Konzentration dieser Milben findet sich an Körperstellen mit zahlreichen Talgdrüsen und entsprechend ausgeprägter Talgproduktion. Deshalb sind hauptsächlich die Talgdrüsenfollikel der Gesichtshaut von Milben besiedelt. Die Besiedelungsrate der Talgdrüsenfollikel in gesunder Haut ist altersabhängig und erreicht bis zu 100 Prozent bei älteren Menschen (88).

Insofern ist die Beurteilung von Befunden über das häufige Auftreten von *Demodex folliculorum* bei Rosazea problematisch. Umstritten ist auch die Auffassung, daß eine Besiedelung der Augenwimpernfollikel mit *Demodex folliculorum* eine Blepharitis, wie sie als Komplikation der Rosazea auftreten kann, verursache.

Neue Aspekte wirft eine Veröffentlichung auf, wonach die lokale Applikation antiparasitär wirksamer Externa die klinischen Erscheinungen einer Rosazea zum Abklingen bringen kann. Nach Behandlung mit Hexachlorzyklohexan zeigt die vorher erhöhte *Demodex folliculorum*-Besiedelung der Gesichtshaut von Rosazeapatienten eine rückläufige Tendenz (89). Allerdings ist die antiparasitäre Behandlungsmethode den herkömmlichen bei Rosazea bewährten Präparaten nicht überlegen (4). Ob der Therapieerfolg auf den Rückgang der Milbendichte zurückzuführen ist, bleibt offen. Metronidazol, seit Jahren erfolgreich bei Rosazea eingesetzt, wurde auch eine Wirkung gegen *Demodex folliculorum* zugeschrieben (36). In-vitro-Versuche zeigten jedoch, daß die Milben sogar noch Metronidazolkonzentrationen überleben, die bei systemischer Applikation in vivo niemals erreicht werden können (71).

Auf die vereinzeltten Beobachtungen im Korium gelegener Demodex-folliculorum-Milben als Organisationszentrum granulomatöser Gewebsreaktionen ist die Diskussion über die genetische Bedeutung dieses Parasiten für die lupoiden Rosazea zurückzuführen.

Neuere parasitologische Untersuchungen haben gezeigt, daß sich Demodex folliculorum nicht von Talg ernährt, sondern von zellulären Proteinen, die durch Epitheldestruktion anfallen. Ob dadurch der Milbe ein aktives Eindringen in das Korium mit Zerstörung des Follikel epithels ermöglicht wird, ist ungeklärt.

Grosshans et al. (33) kamen durch die vergleichende Betrachtung der pathologischen Veränderungen, die Demodex folliculorum bei Säugetieren hervorrufen kann, zu dem Schluß, daß die in Serienschnittuntersuchungen in den tuberkuloiden Rosazea granulomen gefundenen Demodexmilben eine wesentliche pathogene Rolle für diese Veränderungen spielen. Von ihm wird die Hypothese einer Sensibilisierung vom Spättyp favorisiert.

Es kann sich bei diesem Befund allerdings auch um einzelne Demodexgranulome auf dem Boden einer lupoiden Rosazea handeln. Nach Ecker et al. (22) sind im Korium gelegene Demodexmilben bei granulomatösen Gesichtseffloreszenzen ein ausgesprochener Ausnahmebefund. Auch Erlach et al. (24) verneinen einen Zusammenhang mit Demodex folliculorum und werten die Granulome als Fremdkörperreaktion auf elastotisches Material, das bei Rosazeapatienten im Rahmen einer aktinischen Elastose gehäuft beobachtet wird. Eine gesicherte genetische Bedeutung für die Rosazea oder die Entwicklung von Gewebsreaktionen kann Demodex folliculorum demnach nicht zugesprochen werden.

Seborrhö

Lange Zeit wurde die Seborrhö als ein wesentlicher ätiologischer Faktor der Rosazea angesehen, zumal klinisch häufig eine Seborrhö besteht. Dies wird aber durch neuere experimentelle Untersuchungen von Burton et al. (16) in Frage gestellt, der an einem umfangreichen Krankengut keine Korrelation zwischen Seborrhö und dem Schweregrad der Rosazea fand. Diese Arbeitsgruppe verneint

eine veränderte Lipidzusammensetzung bei Rosazea, auch unter Tetrazyklintherapie (85).

Andere Autoren bestätigen die fehlende Koinzidenz zwischen Rosazea und Seborrhö, fanden aber eine veränderte Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide, die unter Tetrazyklinbehandlung zusätzlich modifiziert ist (28).

Klimafaktoren

Bei den meisten Rosazeapatienten zeigt sich in der Dermis eine aktinische Elastose. Bedenkt man, daß die Krankheit im mittleren Lebensalter auftritt, so überrascht dieser Befund nicht. Allerdings fanden Marks et al. (59) im Vergleich mit Kontrollgruppen anderer Hautkranker die aktinische Elastose bei Rosazea häufiger und stärker ausgeprägt, obwohl die geschätzte Sonnenexposition in der Kontrollgruppe höher war.

Klinisch läßt sich eine erhöhte UV-Empfindlichkeit der Haut durch die Bestimmung der minimalen Erythemdosis ermitteln. Bisher konnte eine erhöhte Sensibilität gegenüber UV-Strahlen noch nicht nachgewiesen werden, wobei allerdings der Rücken als Testareal benutzt wurde (29). Berichte über eine Verschlimmerung der Rosazea durch Klimafaktoren wie Sonneneinstrahlung, Hitze oder Kälte könnten darauf zurückzuführen sein, daß diese Faktoren die bestehende Hyperämie des Gesichts verstärken.

Psychische Faktoren

Die Provokation oder Verstärkung des Erythems bei Rosazeapatienten durch psychische Erregung mag Anlaß gewesen sein, neurotischen oder psychiatrischen Persönlichkeitsstörungen eine ätiologische Rolle zuzuweisen. Interviews zeigten, daß Rosazeapatienten in ihrer Vorgeschichte nicht häufiger als Kontrollgruppen psychische Störungen oder seelische Traumen aufwiesen. In Tests ergab sich jedoch in der Rosazeagruppe ein statistisch signifikanter Trend zu Depressionen, allerdings ohne Korrelation mit der Dauer oder dem Schweregrad der Dermatose (56). So könnte die Neigung der Rosazea-

kranken zu depressiven Verstimmungen als Reaktion auf die bestehende schwere Beeinträchtigung ihres Aussehens aufzufassen sein.

Gefäßlabilität

Eine wesentliche Rolle für die Entwicklung einer Rosazea spielt das Flushphänomen, mit dem die Krankheit beginnt. Grundsätzlich sind es dieselben Faktoren, die auch beim Gesunden ein Erröten auslösen können, wie Hitze, Kälte, seelische Erregung und heiße Getränke. Nur ist bei den Rosazeapatienten die Flushreaktion stärker und hält ungewöhnlich lange an. Häufig rezidivierende und schließlich persistierende Erytheme können zur Ausbildung eines dermalen Ödems führen. Søbye (97) hält die wiederholt auftretenden Ödeme der Gesichtshaut pathogenetisch für bedeutsam und leitet daraus die theoretischen Grundlagen für eine Massagebehandlung ab, die gute Erfolge zeigen soll (12, 98).

Von den ein Erythem provozierenden Stimuli sind besonders die Getränke wie Kaffee, Tee oder Alkohol, näher untersucht worden. Bei Kaffee oder Tee ist es nicht das Koffein, sondern die Hitze, die über eine Erwärmung der Mundhöhle die Gefäßerweiterung auslöst. Heißes Wasser kann für sich allein ebenso die Flushreaktion hervorrufen (111). Daß Alkohol bei Rosazeapatienten einen Flush auslöst, wurde experimentell bestätigt (67).

Als Mediatoren des alkoholinduzierten Flushs spielen möglicherweise die endogenen Opiate Enkephalin und/oder Endorphin eine wesentliche Rolle, da dem Alkohol nach neueren Untersuchungen opiatähnliche Effekte zugeschrieben werden und eine Vorbehandlung mit dem Opiatantagonisten Naloxon die Flushreaktion vollständig unterdrückt (5).

Andere Autoren nehmen eine Katecholaminausschüttung mit einem nachfolgenden Anstieg des Serumbradykininspiegels bei der Gefäßreaktion der Rosazea an (35).

Auch Migräne ist eine Erkrankung, bei der es zu einer unphysiologischen Gefäßdilatation kommt. Eine enge Beziehung zwischen der Migräne und der Rosazea-Flushreaktion haben Cunliffe et al. (18)

gefunden und eine überzeugende Besserung nach Gabe von Clonidin (Dixarit^R) beobachtet, das ebenfalls in der Migränebehandlung verwendet wird.

Bei Auswertung histologischer Biopsiepräparate von Rosazeakranken wurde auf morphologische Veränderungen geachtet, die die Gefäßdilatation erklären könnten. Bei 108 Rosazeapatienten fand sich nur einmal eine lichtmikroskopisch erfaßbare Gefäßwandschädigung (59). Auffällig war aber eine Auflockerung des Bindegewebes der oberen Dermis im Rahmen einer aktinischen Elastose, die bei Rosazeakranken gehäuft vorkam und möglicherweise den Gefäßen eine passive Dilatation erlaubt.

Aufgrund infrarotfotografischer Studien sind es nicht die oberflächlichen Sammelvenen, sondern die amuskulären Kapillaren, die erweitert sind (113).

Immunpathologische Befunde

Die Bedeutung autoimmunologischer Vorgänge bei der Rosazea wird in zwei neueren Arbeiten hervorgehoben. Bestätigt wurden darin die bereits bekannten Immunglobulinablagerungen in der dermoepidermalen Verbindungszone, wie sie möglicherweise bei allen Zuständen mit Teleangiektasien zu finden sind. Neben zirkulierenden antinukleären Antikörpern fanden sich darüber hinaus bei einem Großteil der Patienten Ablagerungen von Immunglobulinen im Bindegewebe der oberen Dermis (55) und Antikörper gegen Kollagen (66).

Die beschriebenen Immunreaktionen könnten durch eine Veränderung der Bindegewebsstruktur im Rahmen der aktinischen Elastose ausgelöst sein, die bei Rosazea gehäuft auftritt. Durch die immunologischen Vorgänge könnte der Übergang der Krankheit vom Stadium der reinen Gefäßveränderungen zur entzündlichen Phase erklärt werden.

Auch die Augenbeteiligung bei Rosazea ist möglicherweise eine Folge autoimmunologischer Mechanismen. Bei einigen Patienten wurden gewebständige Antikörper im Epithel der Konjunktiven entdeckt (14).

KLINIK

Häufigkeit und Vorkommen

Genaue Erkrankungsziffern für die Rosazea liegen nicht vor. Vermutlich ist sie ebenso häufig wie die Psoriasis (73). Besonders betroffen scheinen hellhäutige blonde Menschen zu sein, weshalb die Rosazea am häufigsten in Nordwesteuropa und in Skandinavien zu sehen, bei Negern eine Rarität ist.

Geschlechts- und Altersverteilung

Søbye (97) nannte für sein Krankengut eine Verteilung von Frauen zu Männern mit 3,3 zu 1. Zumindest im höheren Lebensalter wird auch heute noch eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts angegeben. Tritt die Erkrankung ungewöhnlich früh, schon im zweiten Lebensjahrzehnt auf, ist das männliche Geschlecht häufiger betroffen. Die schwereren Manifestationsformen sind ebenfalls bei Männern zu finden.

Die Rosazea ist eine Erkrankung des Erwachsenenalters. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. Ein Auftreten gleich nach der Pubertät oder noch früher ist ungewöhnlich. Savin et al. (91) beschrieben zwar elf Kinder mit Hauterscheinungen im Gesicht, die im Erwachsenenalter zur Diagnose Rosazea geführt hätten. Möglicherweise handelte es sich aber um frühe Formen der Steroidrosazea, weil in der Vorgeschichte bei mindestens acht Patienten die lokale Anwendung von Glukokortikoiden vorausgegangen war.

Symptome und Verlauf

Rosazea ist eine phasenhaft verlaufende Krankheit mit zentrofazialer Betonung. Ihre Kardinalsymptome sind (60):

Erytheme

Teleangiektasien

Papeln

Pusteln

Ödeme und Fibrosierung.

Die Krankheitserscheinungen entwickeln sich allmählich fortschreitend. Dabei lassen sich mehrere Stadien voneinander abgrenzen.

Funktionelle Erytheme. Auf unspezifische Reize hin wie Kälte, Hitze, heiße Getränke, Alkohol und emotionale Erregung erröten Rosazeapatienten häufiger, länger und stärker als andere Menschen. Primär zeigt sich das Erythem an der Nasenspitze, an der Stirnmitte und in einer schmetterlingsförmigen Ausbreitung an den Wangen.

Persistierende Erytheme und Teleangiektasien. Mit der Zeit wird das flushartige Erröten anhaltender, die Hautfarbe normalisiert sich zwischen den Episoden immer weniger, und es entwickelt sich ein flächenhaftes persistierendes Erythem von kupferroter Farbe, weshalb die Rosazea auch Kupferfinne oder Couperose genannt wird. Zusätzlich können Teleangiektasien auftreten. Ein Aufflammen des Erythems durch die oben genannten Stimuli ist während des gesamten weiteren Krankheitsverlaufs zu beobachten.

Papeln und Pusteln. Auf dieser geröteten Haut können von einer feinlamellösen Schuppung bedeckte Papeln unterschiedlich dicht angeordnet erscheinen. Aus den Papeln können sich Papulopusteln und Pusteln entwickeln. Die Effloreszenzen heilen zunächst narbenlos ab. Komedonen gehören im Gegensatz zur Akne und Steroidakne nicht zum Krankheitsbild der Rosazea. Mit den häufiger auftretenden entzündlichen Schüben dehnen sich möglicherweise die Erscheinungen auch über den zentrofazialen Bereich hinaus aus. Kennzeichnend für diese papulopustulöse Form der Rosazea ist das gute Ansprechen auf Tetracycline.

Flächenhafte entzündliche Infiltrate. Im weiteren Verlauf können flächenhafte entzündliche Knoten in ödematös angeschwollener verdickter grobporiger Haut (peau d'orange) auftreten. Auf der Grundlage hinzukommender diffuser Gewebshyperplasien kann sich an der Nase ein Rhinophym entwickeln. Die genannten Veränderungen treten

auch an den Wangen, seltener am Kinn, an der Stirn und an den Ohrläppchen auf.

BESONDERE VERLAUFSFORMEN UND KOMPLIKATIONEN

Lupoide Rosazea

Sie ist gekennzeichnet durch gelbbraune Papeln und Papulopusteln, die auf Glasspateldruck ein lupoides Infiltrat erkennen lassen. Histologisch finden sich tuberkuloide Granulome, weshalb manche Autoren auch von granulomatöser Rosazea sprechen (63, 105).

Rhinophym

Durch fortlaufende Zunahme der Hypertrophierungsprozesse kommt es bei einem Teil der Rosazeakranken zu einer Auftreibung und Vergrößerung der Nase. Das Rhinophym (Knollennase) wird gewöhnlich bei den schwereren Verlaufsformen männlicher Patienten gesehen, kann aber auch die einzige Manifestationsform der Rosazea sein (101).

Zwei Formen lassen sich abgrenzen (42):

Die glanduläre Form ist durch eine knollenartige Auftreibung der Nase, meist mit mehreren Wulstbildungen, charakterisiert. Tief eingezogene erweiterte Follikelostien kommen hinzu. Die Talgsekretion ist vermehrt, die Farbe der Haut nahezu normal.

Bei der fibroangiomatösen Form ist die Nase kupfer- bis dunkelrot, stark vergrößert und ödematös durchsetzt. Diese Form kommt häufiger zusammen mit weiteren Rosazeaveränderungen vor.

Auf dem Boden eines Rhinophyms kann sich unter Umständen ein spinozelluläres Karzinom entwickeln. Acker et al. (1) beobachteten eine so hohe Häufigkeit von spinozellulären Karzinomen bei Patienten mit Rhinophym, daß sie einen kausalen Zusammenhang annahmen. Dieser Hinweis wird erhärtet durch eine Beobachtung, bei der sich der Übergang eines Rhinophyms in ein spinozelluläres Karzinom morphologisch nachweisen ließ (15).

Die das Rhinophym kennzeichnenden Gewebshyperplasien können sich auch am Ohrläppchen (Otophym) oder am Kinn (Gnatophym) abspielen.

Augenbeteiligung

Sie ist eine häufige Komplikation bei der Rosazea. Schwere Formen der Augenbeteiligung sind aber selten und kommen nach Borrie (9) nur bei etwa drei Prozent der Erkrankten vor. Dabei korreliert der Schweregrad der Augenläsionen nicht mit dem der Hautveränderungen. Die Augenerscheinungen sind progredient, besonders nach Rezidiven (30).

Drei Formen einer Augenbeteiligung sind bekannt (21):

- Blepharitis,
- Konjunktivitis, beide unspezifisch, häufig und gewöhnlich ohne ernsthafte Folgen;
- eine Keratitis, seltener, aber mit schwerwiegenden Konsequenzen.

Eine Iridozyklitis kann als Begleiterscheinung einer Keratitis hinzukommen. Auch bei zunächst einseitigem Befall ist die beidseitige Ausbreitung im Krankheitsverlauf die Regel.

Eine mild ausgeprägte schuppige Blepharitis ist fast bei jeder Rosazea anzutreffen. Sie zeigt sich klinisch oft nur in einer chronischen Rötung der Augenlider. Die entzündlichen Veränderungen können aber auf die Bindehaut übergreifen.

Gewöhnlich kommt es dann zu einer diffusen hyperämischen Konjunktivitis mit dilatierten geschlängelten Gefäßen der Konjunktiven, besonders im exponierten Lidspaltenbereich. Das abgesonderte Sekret ist im allgemeinen serös. Durch Superinfektion kann es zum Übergang in eine eitrige Konjunktivitis kommen.

Wesentlich seltener ist eine noduläre Konjunktivitis mit grauen Knötchen im Lidspaltenbereich, die ulzerieren und sich spontan wieder zurückbilden können. Charakteristisch ist ihre ausgeprägte Hyperämie infolge weitgestellter Gefäße, die nach der Rückbildung des Knötchens persistieren, ein für Rosazea typisches Phänomen (21).

Sehr selten können ähnliche Knötchen auch auf dem episkleralen Gewebe erscheinen.

Bei Mitbefall der Kornea wird die Augenbeteiligung der Rosazea zu einer ernsten Komplikation mit ausgeprägter Neigung, schubweise voranzuschreiten, wobei jeder Schub den Patienten der Erblindung näher bringt. Drei Erscheinungsformen sind zu beobachten:

Eine Randkeratitis, später subepitheliale Infiltrate und schließlich progrediente ulzerierende Hornhautentzündungen (47).

Mit Ausdehnung einer bestehenden Rosazeakonjunktivitis wachsen kleine, wenig verzweigte Gefäßschlingen in die Kornea ein. Die scharf begrenzte, randständige Gefäßeinsprossung betont gewöhnlich die beiden unteren Quadranten der Hornhaut und ist für Rosazea charakteristisch (21).

Das nächste Stadium weist zuerst kleine scharf begrenzte, grauweiße subepitheliale Infiltrate in Limbusnähe auf, die sich später zur Mitte der Kornea hin ausdehnen können. Sie sind stark vaskularisiert.

Das Epithel über den Infiltraten kann erodieren und schließlich ulzerieren. Bei tiefen Ulzera besteht die Gefahr der Hornhautperforation. Wiederholte Perforationen sind nicht ungewöhnlich. Nach Abheilung neigen die Ulzera zu rezidivieren und sich weiter zum Hornhautzentrum vorzuschieben. Im Endzustand bedecken dichte Narben weite Areale der Hornhaut. Daneben sind grauweiße Flecken im Epithel und in den oberflächlichen Stromaschichten zu sehen. Die bestehende, überwiegend oberflächliche Gefäßeinsprossung bildet sich nur wenig zurück.

Histologisch zeigt sich ein Infiltrat aus Lymphozyten, Plasmazellen, Epitheloidzellen und Riesenzellen; später kommen Fibroblasten und Blutgefäße hinzu. Das Hornhautepithel über den Infiltraten degeneriert und wird von Bindegewebe ersetzt. Die Bowman'sche Membran kann zerstört werden, und die Infiltrationen können tief ins Stroma vordringen.

Die subjektiven Symptome während der Schübe bestehen in Lichtscheu, Tränenträufeln und Fremdkörpergefühl.

Die Augenveränderungen scheinen wie die Hautveränderungen der Rosazea auf die systemische Tetrazyklintherapie anzusprechen. Die möglichen schwerwiegenden Folgen einer Rosazeakeratitis bis hin zur Erblindung können durch eine früh einsetzende und langfristig durchgeführte Tetrazyklinbehandlung verhindert werden (44). Während der Therapie tritt eine Epithelialisierung der Erosionen, Glättung der Hornhautoberfläche, Rückbildung der konjunktivalen Hyperämie und Besserung der subjektiven Symptome ein (14). Nach Absetzen des Tetrazyklins kommt es bei einem Teil der Patienten innerhalb kurzer Zeit zum Rezidiv (14, 44).

Daneben scheint die Rosazeakeratitis gut auf lokal applizierte Glukokortikoide anzusprechen (6). Bei drohender Korneaperforation kann diese durch Verordnung weicher Kontaktlinsen hinausgezögert werden. Die chronisch vernarbte Hornhaut macht unter Umständen eine Keratoplastik erforderlich, um das Sehvermögen wiederherzustellen. Durch Übergreifen der Keratitis auf das Transplantat geht aber bei etwa 50 Prozent der Patienten die Transparenz wieder verloren (109).

Steroidrosazea

Durch die lokale Anwendung fluorierter Glukokortikoide kann bei disponierten Personen ein Krankheitsbild provoziert werden, das die Rosazea imitiert. Nach Absetzen der Steroide kommt es zu einer Exazerbation der Hauterscheinungen (54). Im Gegensatz zur Steroidakne fehlen die Komedonen. Die Atrophie der Haut, die eine typische Nebenwirkung langzeitiger örtlicher Glukokortikosteroidbehandlung ist und bei der gewöhnlichen Rosazea fehlt, ist der entscheidende Hinweis auf eine Steroidrosazea.

Extrafaziale Lokalisation

Ist der fast ausschließliche Befall der Gesichtshaut für die Rosazea typisch, so können im Verlauf der Krankheit auch andere Körperareale betroffen werden. Es wurden charakteristische Lokalbefunde an den Extremitäten (61) und prästernal (87) beschrieben.

Rosacea conglobata

Relativ therapieresistent ist eine seltene Manifestationsform der Rosazea, bei der hämorrhagische, abszeßartige Knoten auftreten. Sie wird in Analogie zur Acne conglobata von Nikolowski et al. (64) Rosacea conglobata genannt.

DIFFERENTIALDIAGNOSE

Ist die Rosazea in ihrer typischen Ausprägung ohne größere Schwierigkeiten zu diagnostizieren, so kann die Abgrenzung der weniger charakteristischen Formen oder der Mischbilder von anderen Dermatosen nicht leicht sein. Wichtige Differentialdiagnosen sind:

Seborrhoisches Ekzem

Es ist durch umschriebene bräunlichgelbe squamöse Herde gekennzeichnet. Schuppung tritt bei Rosazea nicht allzuhäufig auf, es sei denn, der Patient wurde mit in der Aknetherapie üblichen Schälmitteln behandelt. Die Prädispositionsstellen des seborrhoischen Ekzems sind die Nasolabialfalten, die Augenbrauen, der behaarte Kopf und am Körper die vordere und hintere Schweißrinne, für Rosazea eher atypische Lokalisationen.

Acne vulgaris

Diese Erkrankung bereitet besondere differentialdiagnostische Schwierigkeiten, weil eine Acne vulgaris und eine sich schon im frühen Lebensalter ausbildende Rosazea gleichzeitig vorkommen können. Normalerweise entwickelt sich eine Rosazea aber erst Jahre nach dem Abklingen einer Pubertätsakne (78). Die Primäreffloreszenz der Akne, der Komedo, fehlt bei Rosazea. Zudem sind die Akneeffloreszenzen über das Gesicht, meist auch über Rücken und Brust verstreut, und nicht in dem für die Rosazea typischen Gesichtsareal zentriert. Schwere Akneformen können aufgrund des Entzündungs-

vorgangs in der Dermis ein Erythem entwickeln, das vom primären Erythem bei Rosazea abzugrenzen ist.

Periorale Dermatitis

Der Rosazea und der perioralen Dermatitis sind Rötung, Papeln und Pustelbildung gemeinsam. Unterschiede bestehen hinsichtlich der Lokalisation und Altersverteilung. Die periorale Dermatitis befällt meist jüngere Jahrgänge und noch mehr das weibliche Geschlecht. Vesikeln, Papulovesikeln, Papeln und Papulopusteln sind unter Aussparung eines schmalen Saumes um die Lippen in der Perioralgegend und am Kinn, aber auch an den Wangen und Augenlidern angeordnet. Bei der Rosazea dagegen sind Oberlippe und Augenlider meist frei (11). Das histologische Bild bietet keine echte Differenzierungsmöglichkeit.

Das Krankheitsbild der perioralen Dermatitis wird oft durch lokal angewendete Glukokortikoide provoziert, und Steroidnebenwirkungen wie Erytheme, Teleangiektasien, Papulopusteln und Komedonen treten auf. Alleinige Ursache aber können sie nicht sein, da die Erscheinungen der perioralen Dermatitis auch ohne vorherige Anwendung von Glukokortikoiden beobachtet werden.

Kleinknotige Sarkoidose

Sie muß von der lupoiden Rosazea abgetrennt werden. Bei Sarkoidose ist nach einem Befall der Lungen, der Knochen, der Lymphknoten, einem Erythema nodosum und anderen Hauterscheinungen zu suchen. Die Tuberkulinempfindlichkeit ist bei Sarkoidose meist vermindert, der Kveim-Test (Kveim-Antigen derzeit nicht erhältlich) positiv. Die Diagnose läßt sich durch Haut- oder Lymphknotenbiopsie sichern.

Essentielle Teleangiektasien

Familiär auftretende Teleangiektasien, die sich manchmal schon im jugendlichen Alter ankündigen, treten ohne die anderen klinischen Rosazeasympptome wie flushartiges Erythem, Papeln, Pusteln und Talgdrüsenhyperplasien auf (99).

Brom- und Jodakne

Die Zufuhr von Halogenen in anorganischer Form kann zu einer Exazerbation einer bestehenden Acne vulgaris führen, da die Halogene über die Talgdrüsen ausgeschieden werden. Andererseits kann aber auch eine primäre Brom- oder Jodakne mit düsterroten papulopustulösen Infiltraten im Gesicht und am Rücken ausgelöst werden. Komedonen fehlen dann, was die Abgrenzung gegenüber der Rosazea erschwert (48).

Lupus miliaris disseminatus faciei

Die tuberkuloiden Granulome des Lupus miliaris disseminatus faciei sind klinisch stecknadelkopfgröße, bräunlichrote bis blaurote Knötchen, die flach im Hautniveau liegen oder halbkugelig vorspringen und stets isoliert stehen (42). Oberlippe und Augenlider bleiben im Gegensatz zur Rosazea nicht ausgespart (48). Ein unauffälliges Thoraxröntgenbild und der fehlende Nachweis von Tuberkelbakterien spricht gegen Tuberkulose, ein unauffälliges Thoraxröntgenbild und ein negativer Kveim-Test gegen Sarkoidose. Das Fehlen von Teleangiektasien und Talgdrüsenhyperplasien schließt eine Rosazea aus (106).

Von vielen Autoren wird die Selbständigkeit dieser Erkrankung bestritten. Sie sehen in ihr eine Sonderform der Rosazea mit lupoider Komponente.

Lupus erythematodes

Schmetterlingsförmige persistierende Erytheme können die monotone Initialform des chronischen Lupus erythematodes sein, solange folliculäre Hyperkeratosen und flächenhafte Atrophie noch fehlen (48). Der systemische Lupus erythematodes zeichnet sich gegenüber der Rosazea durch generalisierte Symptome wie Fieber und Polyarthritiden aus.

Polymorphe Lichtdermatose

Sie ist eine in Mitteleuropa relativ häufige, durch Sonneneinwirkung entstehende polymorphe Hauterkrankung lichtexponierter Körperpartien, die jahrelang saisonal auftritt. Befallen werden neben dem Gesicht auch andere unbedeckte Hautareale wie Ober- und Unterarme und Unterschenkel (77). Die Hauterscheinungen entwickeln sich Stunden oder Tage nach der Sonnenexposition und reichen von Papulovesikeln, Quaddeln, Erythema-exsudativum-multiforme-ähnlichen Effloreszenzen bis hin zu hämorrhagischen Papeln und insektenstichartigen Läsionen. Beim einzelnen Patienten ist das Erscheinungsbild der polymorphen Lichtdermatose allerdings fast immer monomorph. Histologisch handelt es sich um das Bild einer allergischen Kontaktdermatitis. Gesichert werden kann die Diagnose durch die Reproduzierbarkeit der Effloreszenzen nach UVA-Bestrahlung (38).

Haber-Syndrom

Dieses sehr seltene familiäre Erbleiden verbindet rosazeaförmige Gesichtsveränderungen, die schon in früher Jugend auftreten, mit intraepidermalen Epitheliomen (43, 95).

BISHERIGE THERAPIEFORMEN

Äußerliche Maßnahmen

Eine Lokalthherapie kann bei leichten Rosazeaverläufen und zur Nachbehandlung für sich allein genügen.

Es werden nicht hautreizende, die entzündlichen Hauterscheinungen abdeckende Präparate verordnet. Irritierende Mittel oder Schälbehandlungen des Gesichtes mit Vitamin-A-Säure oder Benzoylperoxyd werden im allgemeinen schlecht vertragen. Auch alkoholische Lösungen sollten vorsichtig eingesetzt werden, weil sie flushartige Erytheme provozieren können. Manchmal sind lokal applizierte Antibiotika wie Tetrazykline, Chloramphenikol und Erythromyzin (62)

erfolgreich. Glukokortikoide sollten nicht angewendet werden, weil sie zu einer Steroidrosazea (54) führen und nach Absetzen ein Aufblammen des Krankheitsbildes provozieren können.

Da viele Patienten nach Sonnenexposition eine Verschlimmerung beobachten, sind Lichtschutzmittel angezeigt. Von der papulopustulösen Form der Rosazea abgesehen, wird auch eine Massagebehandlung nach Søbye empfohlen (12, 98). Durch kreisende Fingerbewegungen über der Stirn, der Nase und den Wangen mit stufenlos zu- und abnehmendem Massagedruck soll es zu einem Rückgang des histologisch zu beobachtenden Ödems kommen. Auf die Bedeutung der manuellen Lymphdrainage für die Normalisierung der Hautfunktionen und ihre theoretischen Grundlagen wurde in neuerer Zeit wieder hingewiesen (39).

Auffällige Teleangiektasien können elektrochirurgisch oder kryotherapeutisch oder durch hochtourige Dermabrasion angegangen werden (46). Obwohl nicht ausdrücklich als Indikation bei den Gefäßveränderungen der Rosazea genannt, sind mit Laserlicht ähnlich gute Ergebnisse zu erwarten bei der Behandlung teleangiektatischer Nävi (49).

Das Rhinophym wird chirurgisch behandelt. Neben der schichtweisen Schälung mit dem Skalpell hat sich das Abtragen mit Einmalrasiergeräten bewährt (45). Die Regeneration des Epithels geht von den Talgdrüsenausführungsgängen aus und erfolgt im allgemeinen rasch, gleichzeitig muß die zugrundeliegende Rosazea behandelt werden.

Systemische Therapie

Schwerere Rosazeaformen verlangen eine orale Behandlung. Als sehr wirksam haben sich die Tetracykline erwiesen (96). Die Anfangsdosis beträgt etwa 1000 mg/die und kann nach Besserung des klinischen Befundes auf eine Erhaltungsdosis bis zu 250 mg/die reduziert werden. Der Rückgang der Papulopusteln beginnt in der dritten oder vierten Behandlungswoche. Das Erythem bessert sich erst nach Abklingen der entzündlichen Erscheinungen (57). Die granulomatöse

Rosazea soll ebenfalls gut auf Tetrazykline ansprechen (107). Tetrazyklinnebenwirkungen sind unter der Langzeittherapie selten. Als zunehmende Komplikation der Antibiotikabehandlung wird allerdings eine gramnegative Follikulitis mit follikulären Pusteln und sukkulenten Zysten beobachtet, deren Beeinflussung schwierig ist (75).

Eine Diät zur Behandlung der Rosazea gibt es nicht, natürlich sollten aber Faktoren, die flushartige Erytheme provozieren, gemieden werden.

Seit 1976 wird auch Metronidazol zur oralen Rosazeabehandlung empfohlen (84). Sein Indikationsbereich hat sich in den letzten Jahren stark ausgeweitet. Wird es seit zwanzig Jahren als Therapeutikum gegen verschiedene Protozoen, insbesondere bei Trichomonas-vaginalis-Infektionen eingesetzt, so hat es sich in den letzten Jahren auch als wirksam gegen fast alle obligat anaeroben Bakterien erwiesen (13). Davon ausgenommen ist aber Propionibacterium acnes (3).

In der Therapie der Rosazea sind mit Metronidazol eindrucksvolle Erfolge bei der papulopustulösen Form erzielt worden (36). Erytheme und Teleangiektasien sollen sich jedoch kaum bessern (10). Andere Autoren beobachteten hingegen bei längerer Behandlungsdauer auch ein Abblassen der Erytheme (93, 100).

Obwohl bisher bei der Rosazeabehandlung mit Metronidazol nur geringe Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und leichte gastrointestinale Beschwerden beobachtet wurden, müssen nach Ippen (40) alle Möglichkeiten chronischer Effekte berücksichtigt werden, da dieses Medikament bei Rosazea über relativ lange Zeit eingesetzt wird. In den von Ippen zitierten Übersichtsarbeiten finden sich Hinweise auf Nebenwirkungen wie Polyneuropathien, Enzephalopathien und fragliche karzinogene und mutagene Effekte bei Metronidazol Langzeittherapie. Wenn auch letztere für den Menschen bisher nicht nachgewiesen sind (86), so wird doch die Verordnung von Metronidazol bei Rosazea in Frage gestellt. Gegenüber der herkömmlichen Tetrazyklintherapie zeigt Metronidazol keine größere Wirksamkeit (90).

HISTOPATHOLOGIE

Es gibt kein einzelnes histologisches Charakteristikum, das für die Rosazea typisch wäre. Die Histopathologie der Rosazea ist vielmehr durch eine Kombination von Veränderungen gekennzeichnet, deren gleichzeitiges Vorliegen erst die Diagnose ermöglicht (59). Bei den einzelnen, auch klinisch unterscheidbaren Rosazeaformen ist nur die eine oder andere Komponente stärker betont. In allen Fällen sind in unterschiedlicher Ausprägung nachweisbar:

lymphohistiozytäres Infiltrat, locker um die Blutgefäße der oberen Dermis angeordnet,
Teleangiektasien,
Ödem und Elastose mit Verdrängung der normalen Bindegewebsarchitektur der oberen Dermis.

Persistierende Erytheme und Teleangiektasien

Diese Form betont besonders die Dilatation der Gefäße. Die Gefäßstruktur selbst ist lichtmikroskopisch unauffällig.

Die Dermis wird von zwei Gefäßplexus versorgt (2), die parallel zur Hautoberfläche verlaufen. Der tiefe Plexus an der Grenze zur Subkutis versorgt mit senkrecht zur Hautoberfläche aufsteigenden Gefäßen den zweiten subpapillär gelegenen Plexus. Er entsendet arakadenförmige Gefäßschleifen zu den Papillen. Dieser Gefäßeinheit kommt eine wesentliche Rolle beim Entstehen eines Erythems zu. Die ektatischen Gefäße finden sich vornehmlich in der oberen Dermis und dürften damit dem oberen Gefäßplexus zuzuordnen sein. Das Infiltrat besteht bei dieser Form vorwiegend aus Lymphozyten und liegt hauptsächlich perivaskulär (Abbildung 2). In einem ödematös aufgelockerten Bindegewebe sind die Kollagenfasern durch eine Elastose verdrängt. Sie scheint bei Rosazeapatienten häufiger und schwerer ausgeprägt zu sein als bei Kontrollpersonen mit anderen Hauterkrankungen (59).

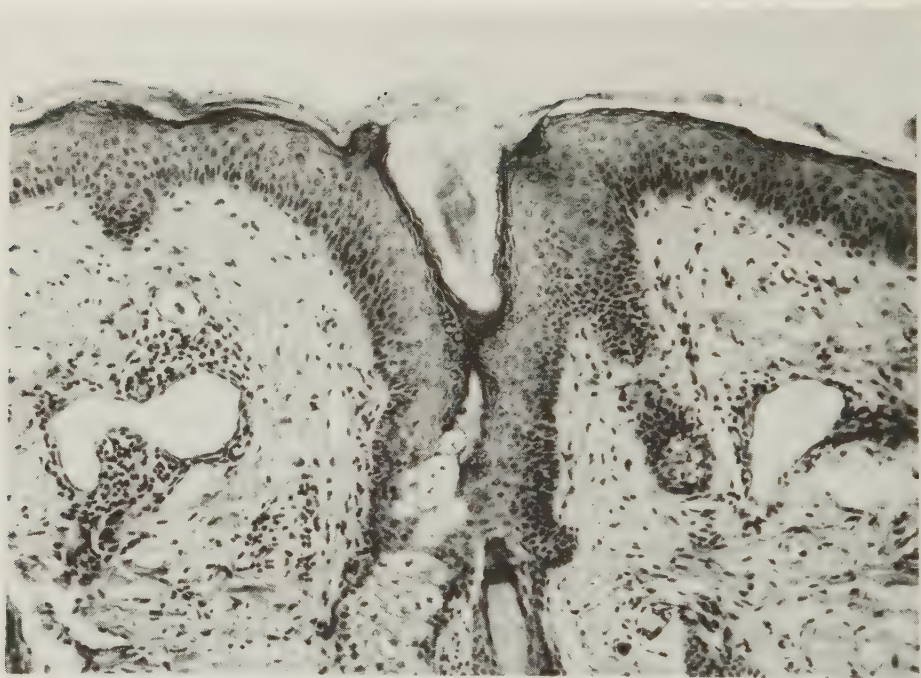


Abbildung 2. Rosazea.

Teleangiektasien in der oberen Dermis, umgeben von einem vorwiegend lymphozytären Infiltrat.

Papulopustulöse Form

Sie zeigt ein stärker ausgeprägtes Infiltrat, das neben Lympho- und Histiozyten gelegentlich auch Riesenzellen vom Fremdkörpertyp aufweist. Neben einer mehr diffusen Anordnung finden sich bei einem Teil der Patienten auch tuberkuloide Granulome aus Epitheloid- und Riesenzellen, umgeben von einem Rundzelleninfiltrat. Der Erstbeschreiber dieser Veränderung, Lewandowsky, nannte diese Manifestationsformen rosazeaähnliches Tuberkulid. Sie hat aber nichts

mit Tuberkulose zu tun und wird heute als epitheloidzelliges Granulom bei Rosazea aufgefaßt (63). Nach Plewig entspricht diesem histologischen Typ klinisch das Bild der lupoiden Rosazea (73). Eine zentrale Nekrose kann vorhanden sein oder fehlen (52). Andere Autoren hingegen sehen in der zentralen Verkäsung das charakteristische Kennzeichen des Lupus miliaris disseminatus faciei (72). Ueki et al. (106) fanden bei allen ihren Patienten mit Lupus miliaris disseminatus faciei eine zentrale Nekrose.

Nur selten greifen die entzündlichen Veränderungen auch auf die Talgdrüsen über. Es kommt dann zu einer Auflösung des Follikel-epithels mit einer leukozytären Invasion in die Talgdrüsen-Haar-Einheit. Diese Veränderungen sitzen gewöhnlich im oberen Abschnitt des Follikels und entsprechen klinisch den Pusteln. Das perivaskuläre Infiltrat der reich verzweigten Blutgefäße um die epidermalen Anhangsgebilde kann eine Perifollikulitis vortäuschen. Talgdrüsenveränderungen sind aber kein Primärkennzeichen bei Rosazea.

Rhinophym

Die beiden klinisch unterscheidbaren Formen des Rhinophyms sind auch histologisch abzugrenzen.

Der glandulären Form liegt in erster Linie eine Hyperplasie der Talgdrüsen zugrunde.

Bei der fibroangiomatösen Form hingegen stehen Fibrose, Teleangiektasien und entzündliche Infiltrate im Vordergrund.

13 - CIS - RETINSÄURE

VOM VITAMIN A ZUR 13-CIS-RETINSÄURE

Das Interesse der Dermatologen an den therapeutischen Möglichkeiten des Vitamin A zur Beeinflussung von Verhornungsstörungen mag auf die Bedeutung dieses Vitamins für das allgemeine Wachstum, insbesondere aber für die Differenzierung der Epithelien zurückzuführen sein. Ein Vitamin-A-Mangel geht mit einer generellen Hyperkeratose der Haut und der Schleimhautepithelien einher. Verhornungsstörungen werden nicht nur bei verschiedenen Dermatosen, sondern auch bei einigen Präkanzerosen gesehen.

Diese Beobachtungen bildeten die Basis zur Erforschung der Rolle des Vitamin A für die Therapie von Verhornungsstörungen wie Psoriasis, Ichthyosis vulgaris, Lichen ruber planus, Morbus Darier und Pityriasis rubra pilaris. Lokal wird Vitamin-A-Säure seit langem erfolgreich zur Schälbehandlung der Akne eingesetzt (78). Die Erfolgsrate der systemischen Vitamin-A-Behandlung ist jedoch zu niedrig, um diese Therapie allgemein zu empfehlen. Die hohen Dosen, die für einen therapeutischen Effekt notwendig sind, führen oft zu einer Hypervitaminose A mit Gewichtsverlust, Haarausfall, vermehrter Hautschuppung und Knochenveränderungen.

Auf der Suche nach Abkömmlingen des Vitamin A mit einem günstigeren therapeutischen Quotienten wurde ein Modell entwickelt, das es erlaubt, die einzelnen Derivate miteinander zu vergleichen (7). Mit 7,12-Dimethylbenzaanthrazen (DBMA) werden bei Mäusen Hautpapillome induziert. In Analogie zu den Verhornungsstörungen des Menschen weisen sie eine gesteigerte epidermale Proliferation auf und eine Hyperkeratose. Der therapeutische Index ist definiert als Verhältnis der minimalen Tagesdosis, die einen bestimmten Grad an Hypervitaminose provoziert, und der Wochendosis, die einen 50prozentigen Rückgang der Papillome bewirkt, bezogen auf eine vierzehntägige Beobachtungsphase.

Einige Retinoide fördern im Tierexperiment nicht nur die Regression,

sondern können, während der Promotionsphase appliziert, das Auftreten chemisch induzierter Papillome verhindern (8).

Zwei Retinoide, 13-cis-Retinsäure (Ro 4 - 3780) und aromatisches Retinoid (Ro 10 - 9359), haben aufgrund ihrer geringen Toxizität und des günstigeren therapeutischen Quotienten größere Bedeutung erlangt. Im folgenden wird überwiegend auf die 13-cis-Retinsäure (Isotretinoin) eingegangen, da aromatisches Retinoid (Handelsname: Tigason) nicht bei Rosazea eingesetzt wurde.

WIRKUNGEN DER 13-CIS-RETINSÄURE

Sebumsuppression

13-cis-Retinsäure (Isotretinoin, Ro 4 - 3780) wird zur Behandlung von Verhornungsstörungen eingesetzt (70), dagegen scheint aromatisches Retinoid zur Beeinflussung der Psoriasis und anderer hyperkeratotischer Dermatosen effektiver zu sein (68). Umgekehrt konnte in Doppelblindstudien eine Überlegenheit der 13-cis-Retinsäure bei der Behandlung der zystischen Akne nachgewiesen werden (31, 103). Gleichzeitig fand sich, wiederum nur bei 13-cis-Retinsäure, eine starke Abnahme der Talgproduktion mit einer maximalen Suppression nach etwa vier Wochen. Diese Ergebnisse konnten mit Tagesdosen zwischen 0,1 und 1,0 mg/kg Körpergewicht erzielt werden.

Dies ist erstaunlich, da tierexperimentell am syrischen Hamster mit systemischen Gaben von täglich 1,0 bis 2,0 mg/kg KG keine Wirkung auf die Talgdrüsenfollikel nachgewiesen werden konnte. Erst die zehnfache Dosis führte zu einer im histologischen Schnittpräparat feststellbaren starken Verkleinerung der Talgdrüsenquerschnittsfläche. Gleichzeitig waren aber bereits Zeichen einer allgemeinen Toxizität wie Haarverlust und struppiges Fell erkennbar (74). Die lokale Anwendung von 13-cis-Retinsäure verkleinert die Talgdrüsen des syrischen Hamsters zwar auch, doch verursachen höhere Konzentrationen eine Hautreizung. Die entstehende Dermatitis ist in der Lage, die Talgdrüsenazini zur Rückbildung zu bringen, wobei es sich um einen unspezifischen postinflammatorischen Effekt handelt (83).

Bei Aknepatienten wurden nicht nur die Größe menschlicher Talgdrüsen biotisch, sondern auch andere morphologische Veränderungen während 13-cis-Retinsäurebehandlung untersucht. Die Biopsien wurden am Rücken kranial entnommen. Die Talgdrüsenquerschnittsfläche ging stark zurück und anstelle der zurückgebildeten Talgdrüsenazini zeigte sich eine perifollikuläre Fibrose (50). Zusätzlich änderte sich die Relation differenzierender Zellen zu nicht differenzierenden Zellen zugunsten letzterer. Die Gruppe der differenzierenden Zellen umfaßt die basalen membrangebundenen Regenerationszellen und die Lipidvakuolen enthaltenden Sebozyten. Die sogenannten nicht differenzierenden Zellen produzieren keine lichtmikroskopisch sichtbaren Vakuolen und bilden ein schwammartiges Gerüst innerhalb der Talgdrüsen. Das geänderte Verteilungsverhältnis der beiden Zelltypen ist möglicherweise ein Hinweis auf eine Differenzierungsstörung der Sebozyten. Der autoradiographisch bestimmte Markierungsindex der Sebozyten geht unter der 13-cis-Retinsäuretherapie signifikant zurück, was eventuell eine hemmende Wirkung der 13-cis-Retinsäure auf die Proliferation der Sebozyten anzeigt (51).

Nach der Behandlung von Aknepatienten mit 13-cis-Retinsäure wurden darüber hinaus Änderungen der Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide beobachtet (69, 102). Die prozentuale Zunahme des Cholesterins bei gleichzeitiger Abnahme der Wachsester und Squalene entspricht einem präpubertären Status und ist nach Absetzen des Medikaments reversibel.

Der suppressive Effekt der 13-cis-Retinsäure scheint speziell gegen Talgdrüsen gerichtet zu sein. Subkutane Injektionen von 13-cis-Retinsäure bei weiblichen Hamstern, die gleichzeitig systemisch Testosteron erhielten, beeinflussten nur das Wachstum der Talgdrüsen, nicht aber das anderer hormonabhängiger Strukturen wie der Pigmentzellen der Dermis und der großen pigmentierten Haarfollikel. Männliche Hamster reagierten ausschließlich mit einer Verkleinerung der Talgdrüsen. Der 13-cis-Retinsäure wird deshalb eine spezifische, nicht hormonale Wirkung auf die Talgdrüsen zugeschrieben (32).

Antiinflammatorische Wirkung

Wie die Talgdrüsensuppression ist die antientzündliche Wirkung der 13-cis-Retinsäure beim Menschen durch In-vivo-Untersuchungen nachgewiesen worden.

Beim Kaliumjodidepikutantest, der eine toxische Dermatitis mit Erythem, Ödem und follikulär gebundenen Papeln und Pusteln hervorruft, sind nach 13-cis-Retinsäurebehandlung Erythem und Ödem deutlich weniger auslösbar; Papeln und Pusteln werden fast ganz unterdrückt (81). Der Krotonöldermitistest, der zu einer toxischen Dermatitis mit inter-follikulärer Entzündung führt, wird bei oraler Gabe von 13-cis-Retinsäure allerdings nicht wesentlich verändert. Möglicherweise ist der scheinbar fehlende Nachweis einer antientzündlichen Wirkung dieses Testes darauf zurückzuführen, daß das Stratum corneum unter der Behandlung dünner und so das Eindringen der toxischen Substanz erleichtert wird. Die Bestimmung der minimalen UV-B-Erythemdosis und der Histaminpricktest werden ebenfalls nicht beeinflußt (65).

Obwohl nur im Kaliumjodidepikutantest-Entzündungsmodell die inflammatorische Wirkung der 13-cis-Retinsäure belegt werden konnte, so ist doch die rasche Besserung laborchemischer Befunde schwerkranker Aknepatienten ein deutlicher Beweis für den entzündungshemmenden Effekt dieses Medikaments. Unter der Behandlung von 18 Patienten mit Acne conglobata, Acne fulminans und Aknetetrade kam es zu einer deutlichen Normalisierung der Leukozytose und der zuvor erhöhten Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Mit Ausnahme der Patienten mit schwerster Entzündung besserte sich während der Therapie auch der zuvor erniedrigte Eisenspiegel (108).

Klinisch zeigte sich die antiinflammatorische Wirkung durch die Rückbildung der entzündlichen Effloreszenzen bei diesen Patienten (82). Im Rahmen einer multizentrischen Studie konnte dieser Effekt bei 136 Acne-conglobata-Patienten bestätigt werden (76).

Wirkung auf die Verhornung

In den klinischen Studien über die 13-cis-Retinsäurewirksamkeit in der Aknebehandlung kommt es mit einer zeitlichen Verzögerung auch

zu einem Rückgang der nicht entzündlichen Effloreszenzen. Die Komedonen schieben sich ohne vorausgegangene Schälbehandlung aus den Talgdrüsenfollikeln heraus (82). Dies läßt darauf schließen, daß 13-cis-Retinsäure ähnlich wie alle Vitamin-A-Derivate die Differenzierung keratinisierender Epithelien beeinflußt.

Die für die Akne typische Proliferations-Retentions-Hyperkeratose (78) der Talgdrüsenausführungsgänge wird gebessert. Die Retentions-hyperkeratose im unteren Infundibulumabschnitt ist gekennzeichnet durch das Unvermögen der Korneozyten, sich wie die Hornzellen der Hautoberfläche abzulösen. Zusätzlich ist die Hornzellenbildung gesteigert. Dadurch füllt sich der Follikelkanal mit festen Hornzellenmassen. Unter der 13-cis-Retinsäuretherapie lösen sich die mit einer interzellulären Kittsubstanz fest aneinander haftenden Korneozyten wieder voneinander; sie können abschilfern und der Follikelkanal entleert sich wieder. Auch nach Absetzen des Medikaments kommt es nicht sofort zu erneuter Komedonenbildung.

Elektronenmikroskopisch zeigt sich im verhornenden Abschnitt des Talgdrüsenausführungsganges ein intra- und interzelluläres Ödem mit einer Ablagerung von muzinartigem Material zwischen den Zellen (79). Dieses "retinoid stimulated material" (RSM) ist auch nach systemischer Gabe von aromatischem Retinoid in den befallenen Epidermisabschnitten bei Psoriasispatienten zu beobachten (23). Zusätzlich bilden die Korneozyten des Infundibulums unter der 13-cis-Retinsäurebehandlung lipidhaltige Vakuolen.

Wirkung auf Bakterien

Die systemische Behandlung mit 13-cis-Retinsäure reduziert auf der Haut des Patienten die Besiedelungsdichte von *Propionibacterium acnes* und aerober Kokken (110).

Der suppressive Effekt der 13-cis-Retinsäure auf die Hautbakterienflora hat sich bei der Behandlung der gramnegativen Follikulitis, einer Komplikation der systemischen oder lokalen Antibiotikalanagezeittherapie gezeigt. Die klinische Besserung ging mit einer Verminderung der *Propionibakterien* und aeroben Kokken einher; gramnegative Bakterien waren nach der Therapie nicht mehr nachweisbar (79).

In vitro konnte 13-cis-Retinsäure das Wachstum von Staphylokokken und Propionibakterien nicht hemmen (110). 13-cis-Retinsäure hat offensichtlich keinen unmittelbar antibakteriellen Effekt. Dies wurde inzwischen durch weitere Versuche bestätigt (mündliche Mitteilung von Prof. Cunliffe und Dr. Holland, Department of Dermatology, Leeds, England, Mai 1982). Die Abnahme der Bakterienbesiedelungsdichte der Haut ist deshalb vermutlich sekundär auf Milieuänderungen der Bakterien zurückzuführen. Die deutlich rückläufige Talgsekretion ist eine Erklärungsmöglichkeit für die mit einer zeitlichen Verschiebung folgende Reduktion der Propionibakterien. Nach Absetzen des Medikaments nimmt die Besiedelungsdichte dieser Bakterien mit ansteigender Talgproduktion wieder zu (53). Zusätzlich dürfte die starke Verkleinerung der Talgdrüsenfollikel und der zuvor erweiterten Infundibula den Lebensraum aller Bakterien einengen.

ORALE BEHANDLUNG DER ROSAZEA MIT 13-CIS-RETINSÄURE

Klinische Ergebnisse

Nikolowski et al. (64) nannten als weitere Indikation für die Behandlung mit 13-cis-Retinsäure die Rosazea. Dreizehn Patienten mit schwerster Rosazea wurden oral mit 0,05, 0,5 oder 1,0 mg 13-cis-Retinsäure pro Kilogramm Körpergewicht/Tag 12 bis 28 Wochen lang behandelt. Bei allen Patienten waren andere Therapieversuche mit geringem oder ohne Erfolg vorausgegangen. Zwölf Patienten zeigten einen guten Erfolg, ihr Hautbefund besserte sich wesentlich (Abbildung 3 und 4), kenntlich an einem Rückgang des Erythems, des Gesichtssödems und einer Abnahme der entzündlichen Effloreszenzen wie Papeln, Pusteln und Knoten (Abbildung 5). Der vorher seborrhische wurde in einen sebastatischen Hauttyp übergeführt. Gleichzeitig verkleinerten sich bestehende Rhinophyme. Die Teleangiektasien und chronischen Gefäßveränderungen der Konjunktiven waren weniger eindrucksvoll zu beeinflussen.

Die laborchemischen Entzündungsparameter wie Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Leukozytose und der Serumeisenspiegel normalisierten

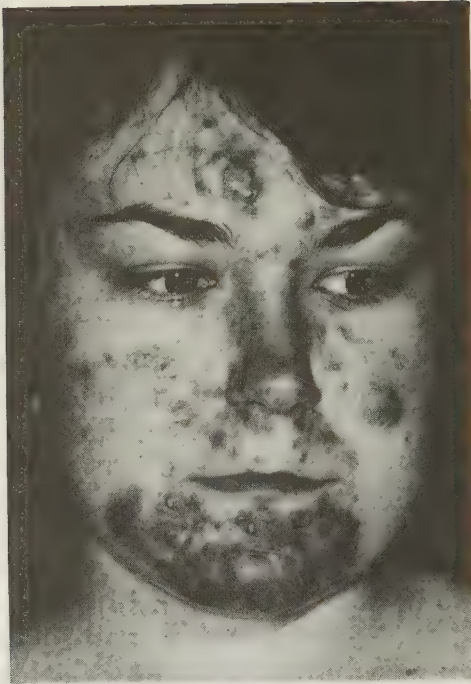
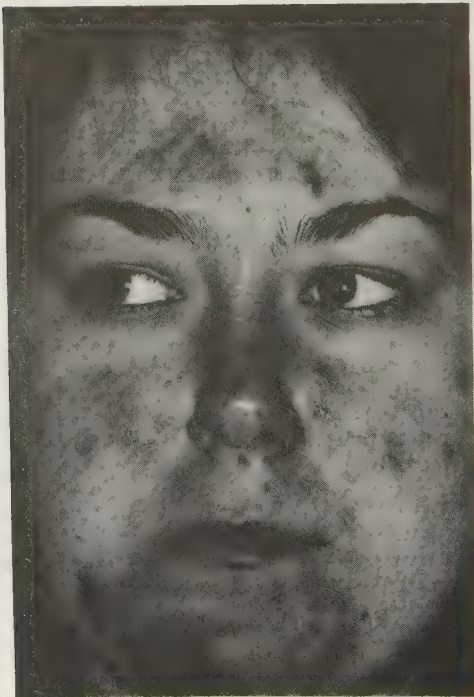


Abbildung 3.
Orale Rosazeabehandlung mit 13-cis-Retinsäure.

Das obere Bild zeigt eine Patientin vor, das untere nach fünfmonatiger Therapie. Die Biopsien dieser Patientin wurden im Rahmen dieser Arbeit ausgewertet (Patientin 7).



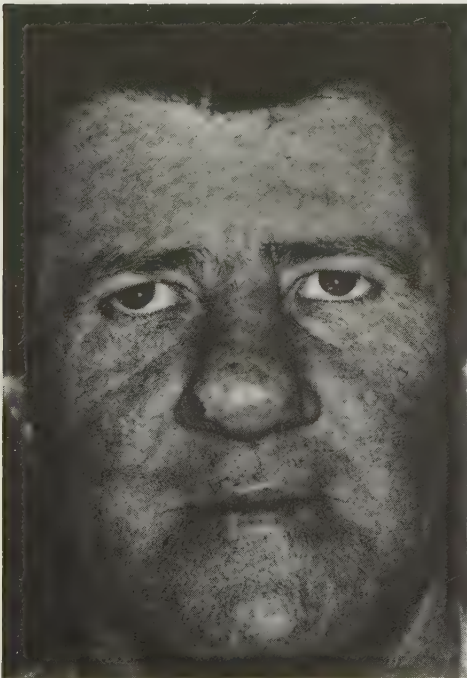
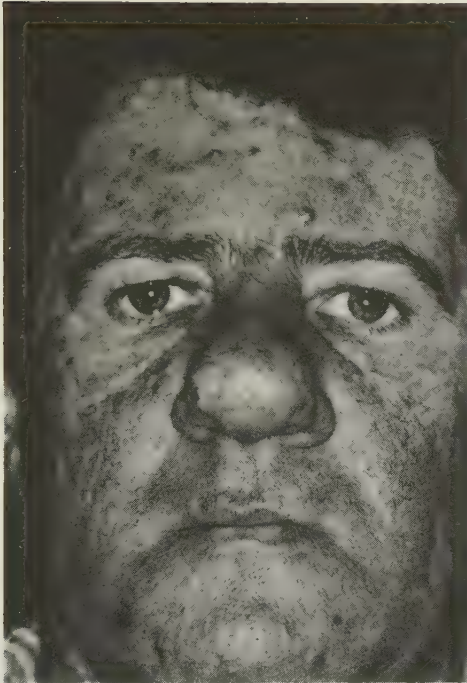


Abbildung 4.
Orale Rosazeabehand-
lung mit 13-cis-Retin-
säure.

Oben Patient vor,
unten nach drei-
monatiger Therapie.
Besonders auffällig
ist die Rückbildung
des Rhinophyms.
Die Biopsien dieses
Patienten wurden
im Rahmen dieser Ar-
beit ausgewertet
(Patient 3).

sich unter der Therapie. Ähnlich wie bei Patienten mit zystischer Akne (69) besteht eine langdauernde Remission, die bei den gleich zu Beginn der Studie behandelten Patienten bereits seit über fünfzehn Monaten zu verfolgen ist.

Nebenwirkungen der Behandlung

Bei der Behandlung von Aknepatienten (76, 82, 108) und Rosazeapatienten (64) wurden die folgenden 13-cis-Retinsäurenebenwirkungen beobachtet:

Am häufigsten klagen die Patienten über trockene Haut und über eine exfoliative Cheilitis, meist von Rhagaden begleitet. Seltener werden verstärkte Hautverletzlichkeit, Konjunktivitis und wechselnde Muskelschmerzen angegeben.

Von den laborchemischen Daten waren bei einigen Patienten Gesamtcholesterin und Triglyzeride geringgradig erhöht. Der Anstieg korrelierte mit der Dosis. Stärkere dosisabhängige Triglyzeriderhöhungen weit über den Normbereich hinaus, wie bei 13-cis-Retinsäure behandelten Patienten mit Verhornungsstörungen (19, 41), waren nicht zu beobachten.

Spermatologische Untersuchungen bei Patienten mit Akne, gramnegativer Follikulitis oder Rosazea hatten bemerkenswerterweise bereits vor der Therapie pathologische Befunde wie Asthenozoospermie, Oligozoospermie und Teratozoospermie. Wahrscheinlich beeinträchtigt die chronische Entzündung der Haut die Spermatogenese. Nach der Behandlung ließ sich ein signifikanter Anstieg der Spermienbeweglichkeit und der Anzahl morphologisch normaler Spermien aufzeigen, während alle anderen Parameter unbeeinflusst blieben (92).

Haarausfall, wie er unter der oralen Behandlung mit Vitamin A oder aromatischem Retinoid auftreten kann, wird bei 13-cis-Retinsäure nicht beobachtet. Trichogramme vor und nach Therapie zeigen keine Beeinflussung des Haarwachstums durch 13-cis-Retinsäure (37).

Die schwerwiegendste Nebenwirkung ist die Teratogenität. Es ist zu bedenken, daß alle Vitamin-A-Derivate teragoten sind. Bei der 13-cis-Retinsäure wurde sie bis jetzt nur im Tierversuch gesehen. Für

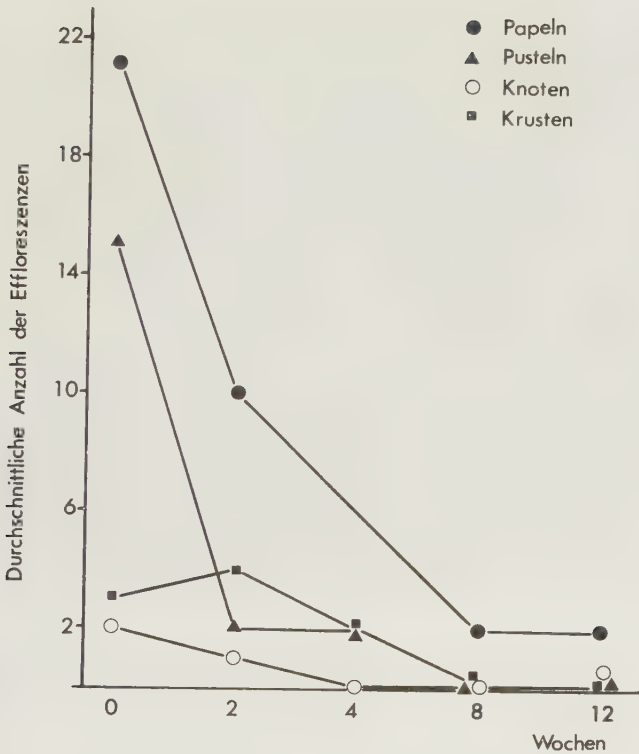


Abbildung 5. Rosazeatherapie mit 13-cis-Retinsäure.

Rückgang der entzündlichen Effloreszenzen (mit freundlicher Genehmigung von Frau Dr. Nikolowski aus "Orale Behandlung der Rosazea mit 13-cis-Retinsäure" Hautarzt (1981) 32, 575-584).

Frauen im gebärfähigen Alter ist daher ein sicherer Konzeptionschutz während und nach der Therapie zu fordern.

Früher wurde die Einhaltung der kontrazeptiven Maßnahmen für zwölf Monate nach Therapieende verlangt, da vom aromatischen Retinoid eine Halbwertszeit von etwa 150 Tagen bekannt war. Inzwischen wurde ein von dem des aromatischen Retinoids völlig abweichendes pharmakokinetisches Verhalten der 13-cis-Retinsäure festgestellt, deren Halbwertszeit bei nur etwa 36 Stunden liegt (mündliche Mitteilung von Dr. Bollag, Hoffmann-La-Roche, Basel). Entsprechend kann die Dauer der Kontrazeption nach Behandlungsende in Zukunft auf ein bis drei Monate verkürzt werden.

Histologische Veränderungen

Durch die Rosazeabehandlung mit 13-cis-Retinsäure läßt sich histologisch eine Verkleinerung der Talgdrüsen, eine Rückbildung des entzündlichen Infiltrats und auch eine Abnahme der weitgestellten Gefäße mit Rückgang des Ödems aufzeigen (Abbildung 6). Diese Befunde sollen im Rahmen dieser Arbeit quantitativ erfaßt und objektiviert werden.



Abbildung 6a. Rosazea. Vor Therapie mit 13-cis-Retinsäure.
Große Talgdrüsenzini, entzündliches Infiltrat und Teleangiektasien.

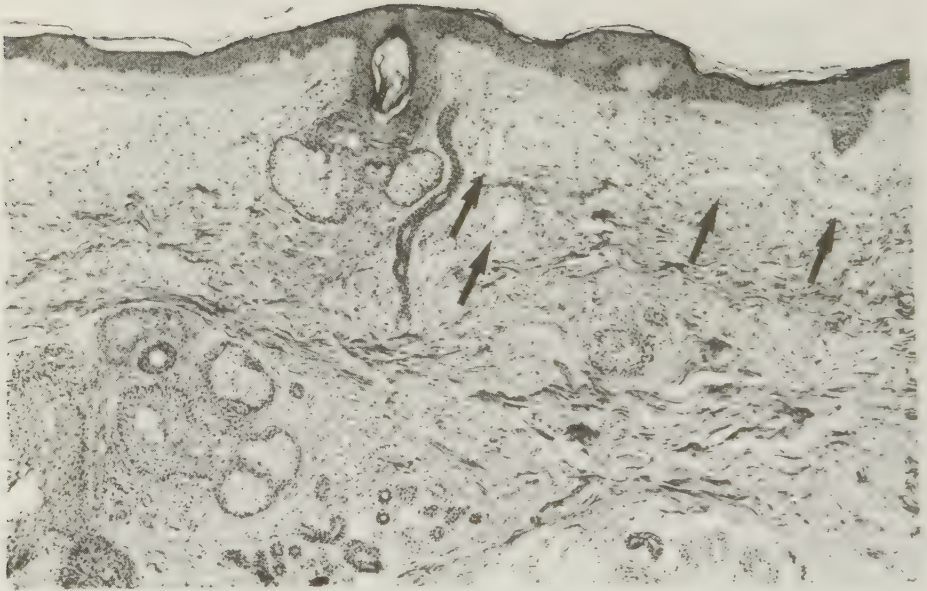


Abbildung 6b. Rosazea. Nach Therapie mit 13-cis-Retinsäure.
Rückbildung der Talgdrüsenazini und der Entzündung. Die Tele-
angiectasien (Pfeile) werden kaum beeinflusst.

M A T E R I A L U N D M E T H O D E N

ZUSAMMENSETZUNG DES KRANKENGUTES

Es wurden zehn Patienten, zwei Frauen und acht Männer im Alter von 19 bis 45 Jahren, untersucht (Tabelle 1). Alle litten seit Jahren an einer Rosazea und waren mit Tetrazyklinen, zwei auch mit Metronidazol, erfolglos behandelt worden. Diese Patienten wurden an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität oral mit 13-cis-Retinsäure therapiert.

Dabei wurden insgesamt 21 Biopsien aus klinisch kaum auffälliger Gesichtshaut entnommen, jeweils eine vor und eine zweite während, beziehungsweise nach der Therapie. Von einem Patienten liegt eine zweite Gewebprobe unter der Behandlung mit 13-cis-Retinsäure vor, so daß insgesamt elf Biopsiepaare zur Auswertung zur Verfügung standen. Dosierung und Therapiedauer jedes einzelnen Patienten sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 1. Patientenübersicht

Patient	Geschlecht	Alter in Jahren	Diagnose(n)
1	♂	32	Rosazea gramnegative Follikulitis
2	♂	40	Rosazea gramnegative Follikulitis
3	♂	43	Rosazea Rhinophym
4	♂	33	Rosazea beginnendes Rhinophym
5	♂	41	Rosazea
6	♂	45	Rosazea
7	♀	19	Rosacea conglobata
8	♀	26	granulomatöse Rosazea Psoriasis vulgaris
9	♂	42	Rosazea
10	♂	43	Rosazea

Tabelle 2. Dosierung und Dauer der 13-cis-Retinsäuretherapie

Patient	Dosierung (mg/kg KG/Tag) Therapiedauer in Wochen	Kumulative Dosis (mg)	Exzisionsstellen	
1	1,0 1. - 16. Woche	9810	Glabella Nasenzwurzel	vor Therapie 16. Woche
2	1,0 1. - 12. Woche	5040	Stirn links Schläfe links	vor Therapie 12. Woche
3	1,0 1. - 4. Woche 0,5 5. - 12. Woche	4450	Stirn links Stirn rechts	vor Therapie 12. Woche
4	0,5 1. - 12. Woche	410 *) 3800	Schläfe links Schläfe rechts Schläfe links	vor Therapie 4. Woche 12. Woche
5	0,5 1. - 4. Woche	1120	Schläfe links Schläfe rechts	vor Therapie 4. Woche
6	0,5 1. - 12. Woche	2520	Stirn rechts Stirn links	vor Therapie 12. Woche
7	0,5 1. - 4. Woche	840	Stirn links Stirn rechts	vor Therapie 4. Woche
8	0,5 1. - 8. Woche	1640	Stirn Schläfe rechts	vor Therapie 8. Woche
9	0,05 1. - 12. Woche	420	Schläfe links Schläfe links	vor Therapie 12. Woche
10	0,05 1. - 8. Woche	300	Schläfe links Stirn links	vor Therapie 8. Woche

*) Kumulative Dosis nach 4 Wochen

HERSTELLUNG UND AUSWERTUNG DER PRÄPARATE

Die Gewebeproben wurden nach Paraffineinbettung mit dem Mikrotom in 5 µm dünne Schnitte geteilt und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Von jeder Biopsie wurden je nach Länge der Epidermis drei bis fünf Schnitte ausgewertet, wobei darauf geachtet wurde, daß keine unmittelbar aufeinander folgenden Schnitte gewählt wurden.

Bei der Auswertung wurden folgende Größen bestimmt:

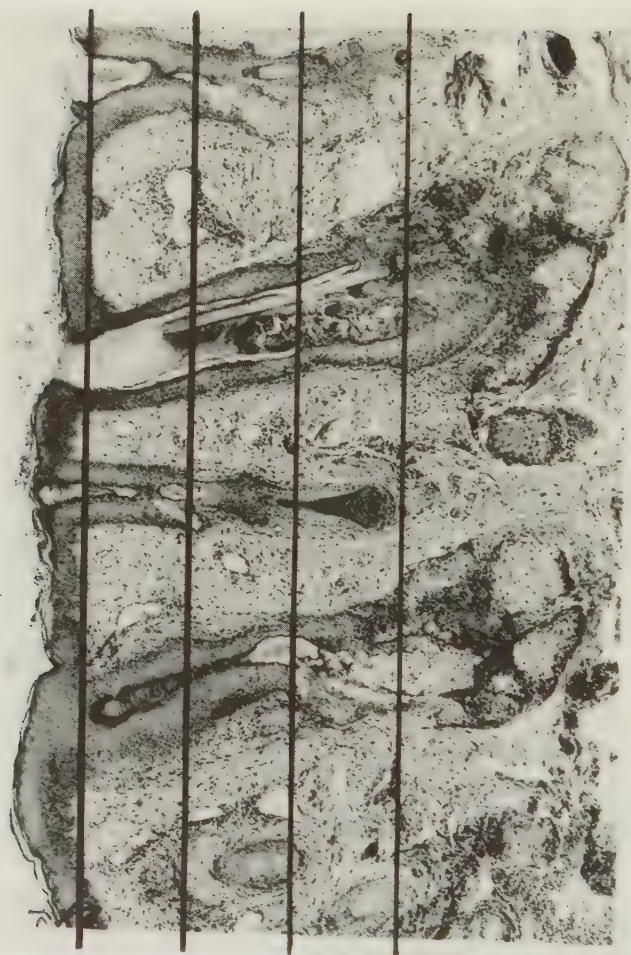
- die Querschnittsfläche der Talgdrüsenfollikel
(ohne Infundibulum)
- die Querschnittsfläche der im histologischen Präparat erfaßten Gefäße
- die Zahl der Entzündungszellen.

Einteilung der Dermis in Schichten

Zur Messung des Gefäßquerschnitts und zur Zellzählung wurde die Dermis in drei Schichten unterteilt (Abbildung 7):

- Vom Stratum basale der Epidermis bis in 0,2 mm Tiefe (Schicht 1),
- von 0,2 bis 0,4 mm (Schicht 2)
- und von 0,4 mm bis 0,6 mm Tiefe (Schicht 3).

Dazu wurde mit Hilfe eines Zeiss-Projektionstubus ein Abstand von 0,2 mm von einem graduierten Objektträger (Mikrometer, Leitz Wetzlar, 2 mm geteilt in 200 Teile) auf ein Millimeterpapier übertragen und zwei Geraden im ermittelten Abstand gezeichnet. Über den Zeiss-Projektionstubus war das Millimeterpapier zusammen mit dem histologischen Präparat im Blickfeld des Mikroskops sichtbar. Bei der Auswertung wurde eine der Geraden an das Stratum basale der Epidermis angelegt, die andere bildete den Abschluß der ersten Schicht zur Dermis hin. Die beiden übrigen Schichten ergaben sich durch Parallelverschiebung.



Schicht 1

Schicht 2

Schicht 3

Abbildung 7. Drei-Schichten-Unterteilung der Haut.

Planimetrie

Zur Flächenbestimmung wurden die Talgdrüsen (Vergrößerung 63fach) und das Endothel der Gefäße (Vergrößerung 400fach) mit einem Planimeter (MOP AM 03, Kontron, München) umfahren. Der Leuchtpunkt des Planimeterstiftes war dabei über den Zeiss-Projektionstubus im Mikroskop sichtbar. Nach Bestimmung des Vergrößerungsfaktors mit Hilfe des bereits erwähnten graduierten Objektträgers konnte die reale Fläche in μm^2 berechnet werden.

Auszählen der Entzündungszellen

Mit einem manuellen Zähler wurden die Zellen in den Kästchen des Millimeterpapiers zwischen den gezogenen Geraden mäanderförmig ausgezählt. Da die Unterscheidung von Makrophagen, Epitheloidzellen und Fibroblasten in Routinefärbungen oft unmöglich ist (52, Seite 54), wurden alle Zellen des dermalen Bindegewebes gezählt.

Berechnung der Endwerte

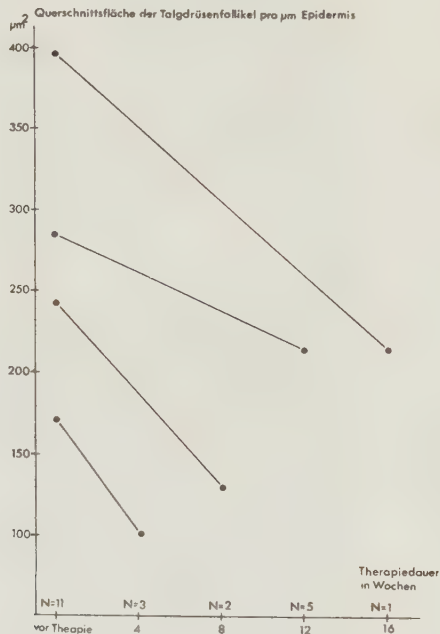
Alle Werte wurden auf die Länge des zugehörigen Epidermisabschnitts bezogen. Gemessen wurde entlang der Hornschicht mit dem entsprechend geeichten Planimeter. Durch Multiplikation der Epidermislänge mit der Schichttiefe konnten die Entzündungszellen und die Querschnittsfläche der Gefäße auf einen Quadratmillimeter der Dermis bezogen werden.

ERGEBNISSE

QUERSCHNITTSFLÄCHE DER TALGRÜSEN

Unter der oralen Rosazeabehandlung mit 13-cis-Retinsäure kommt es histologisch zu einer Abnahme des Talgdrüsenquerschnitts, bezogen auf die zugehörige Epidermisoberfläche. Die Abbildung 8 zeigt den Rückgang in Abhängigkeit von der Therapiedauer.

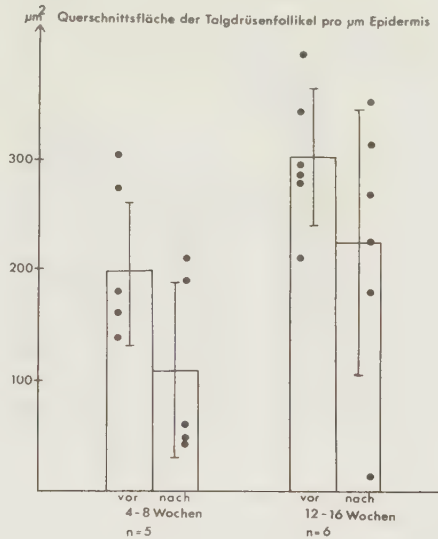
Abbildung 8.
Querschnittsfläche der Talgdrüsenfollikel in μm^2 bezogen auf die Epidermisoberfläche ($1 \mu\text{m}$) in Abhängigkeit von der Dauer der 13-cis-Retinsäuretherapie.



Die Ausgangswerte der längere Zeit behandelten Patienten liegen durchweg höher als die der kürzere Zeit behandelten Gruppen. Eine Zusammenfassung aller Werte vor Therapie erscheint damit nicht sinnvoll. Um Gruppen mit höheren Probandenzahlen zu erhalten,

wurden die Werte der nach vier- und achtwöchiger Behandlung und der nach acht- und zwölfwöchiger Behandlung entnommenen Biopsien zusammengefaßt. Die Abbildung 9 zeigt für diese beiden Gruppen die Abnahme des Talgdrüsenquerschnitts im histologischen Präparat.

Abbildung 9.
Querschnittsfläche der Talgdrüsenfollikel in μm^2 bezogen auf die Epidermisoberfläche ($1 \mu\text{m}$) nach unterschiedlicher Behandlungsdauer. Die Werte vor der 13-cis-Retinsäuretherapie sind jeweils vorangestellt. Mittelwerte, Standardabweichungen und Einzelwerte.



Der Rückgang der Talgdrüsenquerschnittsfläche unter der Rosazea-therapie mit 13-cis-Retinsäure ist in der kürzer behandelten Gruppe mit 45 Prozent verhältnismäßig stärker ausgeprägt als bei der länger behandelten Gruppe, die nur einen Rückgang um 25 Prozent zu verzeichnen hat. Allerdings wies letztere auch einen wesentlich höheren Ausgangswert vor der Therapie auf.

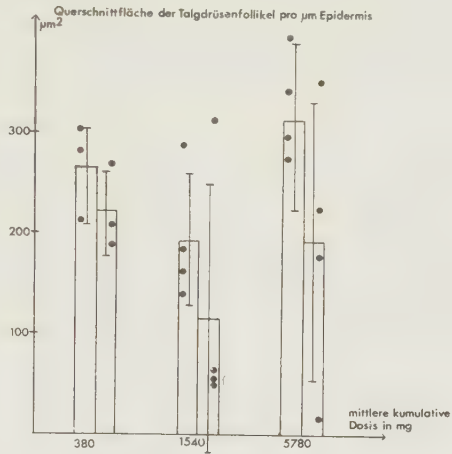
Um das Verhalten der Talgdrüsenquerschnittsfläche auch in Abhängigkeit von der kumulativen Dosis über den gesamten Behandlungszeitraum zu untersuchen, wurden drei Dosierungsgruppen gebildet (Tabelle 3).

Tabelle 3. Aufschlüsselung der Dosierungsgruppen

Gruppe	Kumulative Dosis (mg/kg Körperge- wicht)	Mittelwert (mg/kg KG)	Patienten- zahl
I	300	380	3
	410		
	420		
II	840	1540	4
	1120		
	1640		
	2520		
III	3800	5780	4
	4450		
	5040		
	9810		

In der Abbildung 10 ist die Änderung der Querschnittsfläche unter der Therapie für die gebildeten Dosierungsgruppen dargestellt.

Abbildung 10.
Querschnittsfläche
der Talgdrüsen-
follikel in μm^2
bezogen auf die
Epidermisoberfläche
(1 μm) in Ab-
hängigkeit von
der kumulativen
Dosis (Dosierungs-
gruppen I bis III).
Die Säulenpaare zeigen
Mittelwerte, Standard-
abweichungen und
Einzelwerte jeweils
vor und nach 13-cis-
Retinsäuretherapie.

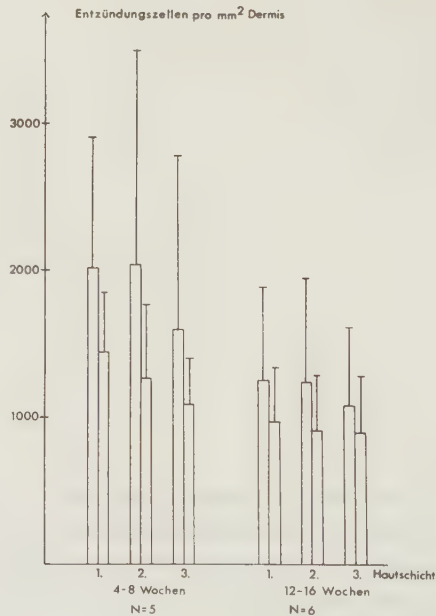


Hier ist die Abnahme der Querschnittsfläche für die niedrigste Dosierungsgruppe mit 16 Prozent am geringsten. Erst die beiden Gruppen mit den höheren kumulativen Dosen zeigen mit etwa 40 Prozent einen deutlichen Rückgang des Talgdrüsenquerschnitts, ein Hinweis auf die Dosisabhängigkeit des Effekts.

ENTZÜNDUNGSZELLEN

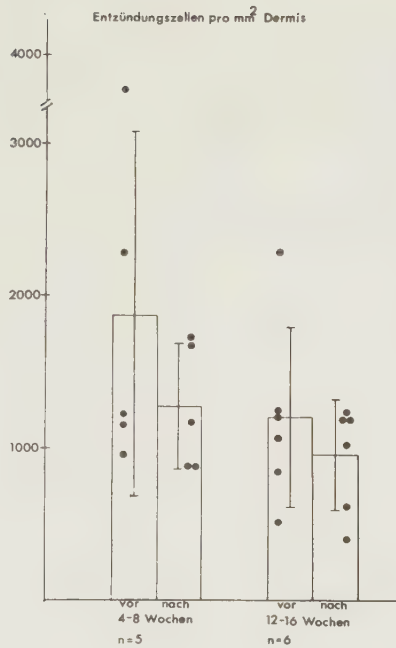
Die zahlenmäßige Änderung der Entzündungszellen unter der Rosazea-behandlung mit 13-cis-Retinsäure wurde getrennt für die drei jeweils 0,2 mm tiefen Hautschichten bestimmt. Die Abbildung 11 zeigt die Ergebnisse in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer. Dazu wurden zwei Gruppen gebildet, die vier bis acht beziehungsweise zwölf bis sechzehn Wochen lang therapiert worden waren.

Abbildung 11.
Entzündungszellen
pro mm^2 Dermis in
den Hautschichten
1 bis 3 für ver-
schiedene Behan-
dlungszeiträume.
Die Säulenpaare
zeigen jeweils die
Mittelwerte und
Standardabweichungen vor und
nach 13-cis-Retin-
säuretherapie.



Insgesamt liegen die Werte der längere Zeit behandelten Gruppe niedriger als die der kurze Zeit behandelten Gruppe. Innerhalb der einzelnen Hautschichten ergeben sich kaum Unterschiede, so daß die Ergebnisse der drei Schichten zusammengefaßt werden konnten (Abbildung 12).

Abbildung 12.
Entzündungs-
zellen pro mm²
Dermis nach
unterschied-
lich langer
13-cis-Retin-
säurebehand-
lung.
Alle drei aus-
gewerteten Haut-
schichten sind
zusammengefaßt.
Mittelwerte,
Standardabwe-
ichungen und
Einzelwerte.

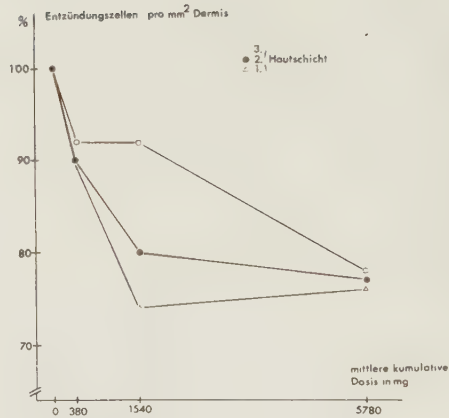


Die Entzündungszellen nehmen in der kürzere Zeit behandelten Gruppe um 32 Prozent, in der längere Zeit behandelten nur um 20 Prozent ab.

Um die Abhängigkeit der Zellzahlen von der kumulativen Dosis zu beschreiben, wurde eine durchgehende Darstellung ausgehend von einem Wert von 100 Prozent (vor Therapie) gewählt. Die Aufschlüsselung der Dosierungsgruppen ist der Tabelle 3 zu entnehmen.

Abbildung 13.

Darstellung der Entzündungszellen pro mm^2 Dermis für die Hautschichten 1 bis 3 in Abhängigkeit von der kumulativen Dosis (Dosierungsgruppen siehe Tabelle 3). Mittelwerte, ausgedrückt in Prozent vom Ausgangswert vor Therapie.

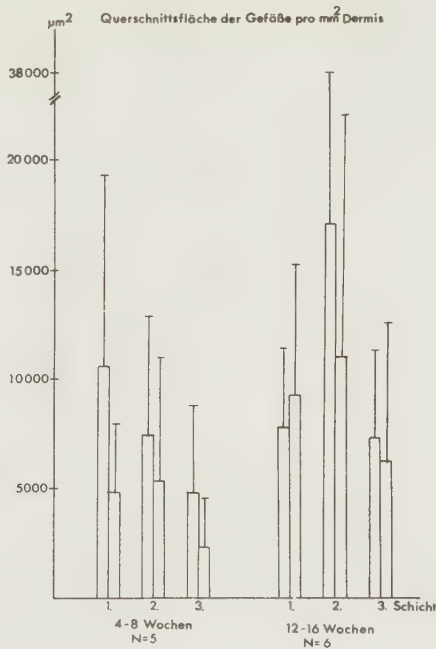


Mit steigender Dosis nimmt auch das entzündliche Infiltrat ab, was sich in den beiden oberen Hautschichten rascher zeigt als in der untersten Schicht, wo sich die Werte erst bei den höchsten Dosen denen der anderen Schichten annähern.

QUERSCHNITTSFLÄCHE DER GEFÄSSE

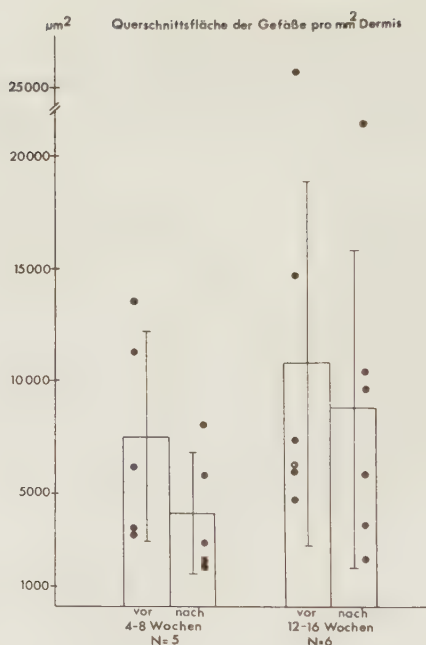
Die Änderung des Gefäßquerschnitts im histologischen Präparat während der Rosazea-behandlung mit 13-cis-Retinsäure zeigt die folgende Abbildung für unterschiedliche Behandlungszeiträume.

Abbildung 14.
Gefäßquerschnittsfläche in μm^2 pro mm^2 Dermis in den Hautschichten 1 bis 3. Die Säulenpaare zeigen Mittelwerte und Standardabweichungen jeweils vor und nach 13-cis-Retinsäuretherapie.



Die Werte der ausgewerteten Hautschichten differieren hier deutlich stärker als bei den Entzündungszellen. Die Zusammenfassung der Ergebnisse der drei Schichten zeigt die Abbildung 15.

Abbildung 15.
Gefäßquerschnitts-
fläche in μm^2
pro mm^2 Dermis
nach unterschied-
lich langer Behand-
lung mit 13-cis-
Retinsäure.
Alle drei Haut-
schichten sind
zusammengefaßt.
Mittelwerte,
Standardabweichungen
und
Einzelwerte.



Die Verringerung des Gefäßquerschnitts beträgt bei den kürzere Zeit behandelten Rosazeapatienten 45 Prozent und ist damit deutlich stärker als bei den längere Zeit therapierten Patienten, die nur einen Rückgang um 18 Prozent erkennen lassen.

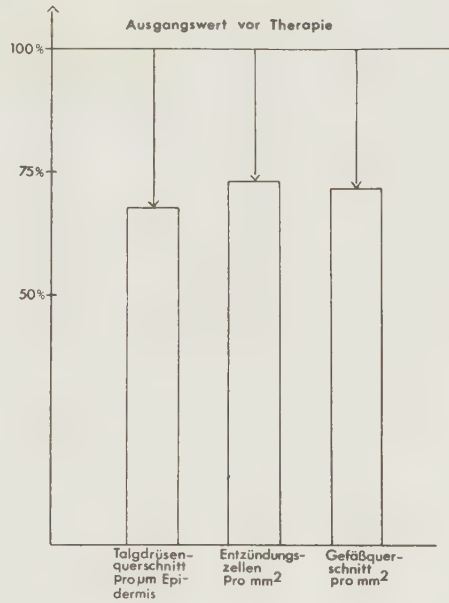
ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Abschließend sollen die Veränderungen der Talgdrüsen, der Entzündungszellen und des Gefäßquerschnitts der Biopsien von Rosazeapatienten nach 13-cis-Retinsäuretherapie vergleichend gegenübergestellt werden. Für die folgende Darstellung wurden die Meßwerte

jedes der drei Parameter, ohne Behandlungsdauer und -dosis zu berücksichtigen, zusammengefaßt und in Prozent vom Ausgangswert vor Therapie ausgedrückt.

Abbildung 16.

Querschnittsfläche der Talgdrüsen-follikel pro μm Epidermis, Gefäß-querschnitt pro mm^2 Dermis und Entzündungszellen pro mm^2 Dermis nach oraler 13-cis-Retinsäure-behandlung. Mittelwerte in Prozent vom Ausgangswert vor Therapie (N=11).



DISKUSSION

VERÄNDERUNGEN DER TALGDRÜSEN

Die Reduktion der Talgdrüsengröße im histologischen Präparat ist ein tierexperimentell gesicherter Effekt der systemischen 13-cis-Retinsäuregabe. Anhand von Rückenhautbiopsien behandelter Aknepatienten konnte er auch für den Menschen bestätigt werden. Klinisch zeigt sich der Effekt in einem Wechsel des zuvor seborrhoischen in einen sebostatischen Hauttyp.

Wenn auch die ätiologische Bedeutung der Seborrhö für die Rosazea nicht gesichert ist, so fanden Nikolowski et al. (64) doch bei neun ihrer dreizehn Patienten eine starke Seborrhö, bei den restlichen vier Patienten noch eine mäßig starke Seborrhö. Sie ging erwartungsgemäß unter der Therapie zurück.

In dieser Arbeit wurden erstmals Talgdrüsen aus Gesichtshautbiopsien planimetrisch beurteilt. Die Querschnittsfläche der Talgdrüsen, am Rücken kranial entnommen, zeigte bei mit 13-cis-Retinsäure behandelten Aknepatienten einen Rückgang um durchschnittlich 90 Prozent (51). In der Gesichtshaut von Rosazeakranken fand sich in dieser Untersuchung nur eine Abnahme um durchschnittlich 30 Prozent.

Die sichtbare und durch Längenmessung objektivierte Rückbildung der Rhinophyme unter der Retinsäurebehandlung läßt sich mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine entsprechende Verkleinerung der Talgdrüsenlappen in den Rhinophymknoten zurückführen, da hyperplastische Talgdrüsen einen Großteil des Rhinophymvolumens ausmachen.

Mit der Verkleinerung des Rhinophyms wird auch die grobporige und unregelmäßig verdickte Haut der Rosazeakranken wieder glatter. Die weitgestellten und mit Zelldetritus, Bakterien und Talg angefüllten Infundibula verengen sich und die zuvor tief eingezogenen Follikelostien legen sich wieder der Hautoberfläche an. Dieser Effekt kann mit der schon von der Aknetherapie bekannten

Fähigkeit der 13-cis-Retinsäure zusammenhängen, aneinander haften-
de Hornzellen im Epithel der Talgdrüseninfundibula zu lösen und
die Entleerung der zurückgehaltenen Hornzellen- und Talgmassen
zu erleichtern. Durch diese Veränderungen und die gleichzeitige
Sebostase werden die Bedingungen für eine sekundäre Besiedelung
der Talgdrüsenausführungsgänge mit *Demodex folliculorum*, Pilzen
und Bakterien erschwert, ein Effekt, der mit zur Besserung der kli-
nischen Erscheinungen beitragen kann.

BESSERUNG DER ENTZÜNDUNG

Seit langem haben sich Tetrazykline besonders bei den entzündlichen
Rosazeaformen, mit Papeln und Pusteln einhergehend, bewährt. Das
etwas längere Zeitintervall von zwei bis vier Wochen bis zur sicht-
baren Besserung der klinischen Entzündungserscheinungen und die
geringen Dosen, die eingesetzt werden, legen die Annahme nahe, daß
die Erfolge dieses Medikaments bei der Rosazeabehandlung nicht an
seine antibiotischen Eigenschaften gebunden sind. Zudem wurden
in den Effloreszenzen der Rosazea keine pathogenen Bakterien ge-
funden, und andere Antibiotika zeigen nicht denselben Erfolg (57).
In vivo konnte beim Menschen eine antiinflammatorische, vom Wir-
kungsmechanismus gegenüber Bakterien unabhängige Eigenschaft des
Tetrazyklins nachgewiesen werden (80). Um diesen Effekt genauer
zu verstehen, wurden In-vitro-Experimente mit neutrophilen Granulo-
zyten gesunder Spender durchgeführt. Es zeigte sich, daß Tetra-
zykline in Konzentrationen, die vergleichbar mit den therapeutisch
erzielten Blutspiegeln sind, die Migrationsfähigkeit und die Chemo-
taxis stimulierter Leukozyten hemmen können (25, 94). Diese Befunde
lassen darauf schließen, daß Tetrazykline in der Lage sind, die
Auswanderung von Leukozyten aus den Blutgefäßen und ihre An-
sammlung in entzündlich geschädigten Geweben teilweise zu verhin-
dern. Dieser Effekt dürfte ein wesentlicher Faktor für den Erfolg
dieses Antibiotikums als Rosazeatherapeutikum sein.

Das seit einigen Jahren zur Rosazeabehandlung eingesetzte Metronidazol

hat ebenfalls unabhängig von seiner Wirkung auf Protozoen und obligat anaerobe Bakterien antiinflammatorische Eigenschaften. In einer Doppelblindstudie gegen Plazebo förderte es die Heilung von Hautulzera beim Menschen (104). Zugleich soll es durch Suppression zellvermittelter Immunreaktionen granulomatöse Gewebsreaktionen unterdrücken können (34).

Wie die beiden bisher in der Rosazeatherapie bewährten Medikamente hat auch 13-cis-Retinsäure eine antiinflammatorische Wirkung. Diese ist in Entzündungsmodellen nachgewiesen worden. Nicht nur Papeln und Pusteln, sondern auch entzündliche Begleitreaktionen wie Erythem und Ödem werden beeinflusst (65). Die Bedeutung dieses antiinflammatorischen Effekts für die Rosazeabehandlung zeigt sich klinisch im zahlenmäßigen Rückgang entzündlicher Effloreszenzen und histologisch in der Abnahme des entzündlichen Infiltrats. Ähnlich wie bei den Tetrazyklinen wurde versucht, den Mechanismus der Entzündungshemmung näher zu untersuchen. 13-cis-Retinsäure inhibitiert wirksam die Enzymfreisetzung aus den Lyosomen neutrophiler Granulozyten (17). Neutrophile Granulozyten finden sich im histologischen Präparat bei Rosazea zwar nur vereinzelt, doch ausreichend, um mit ihren gewebszerstörenden Enzymen den Fortgang entzündlicher Gewebsreaktionen zu unterhalten.

ABBLASSEN DER ERYTHEME

Ein besonderer Befund unter der 13-cis-Retinsäurebehandlung ist die Abblassung des Erythems. Das flushartige Erröten auf unspezifische Stimuli, das im weiteren Verlauf zunehmend anhält und schließlich als persistierendes Erythem als erste Manifestationsform der Rosazea anzusehen ist, ist ein Leitsymptom dieser Erkrankung. Die Verminderung des Gefäßquerschnitts im histologischen Präparat um fast 30 Prozent zeigt die Normalisierung der Hautdurchblutung nach Behandlung mit 13-cis-Retinsäure. Da die Teleangiektasien und chronischen Gefäßveränderungen der Konjunktiven klinisch weniger zurückgehen, dürfte die Reduktion des Gefäßquerschnitts wahrscheinlich die funktionellen Gefäßerweiterungen betreffen.

Bis jetzt wurde die Wirkung der 13-cis-Retinsäure auf die Auslösung des Flushphänomens nicht untersucht. Parodi et al. (67) beschrieben einen einfachen experimentellen Ansatz zur Provozierung der Flushreaktion. Objektiviert werden kann der Flush durch Messung des Anstiegs der Hauttemperatur. Unter Einbeziehung von Umgebungs- und Körperkerntemperatur hat Wilkin (112) einen Wärmezirkulationsindex angegeben, der es erlaubt, Flushreaktionen mit hoher Spezifität und Sensitivität quantitativ zu beschreiben. Somit sind die Voraussetzungen gegeben, die Wirkung der 13-cis-Retinsäure im experimentellen Flushmodell zu untersuchen und weiteren Aufschluß über den Wirkungsmechanismus dieses Medikaments in der Rosazea-behandlung zu erhalten.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einem Überblick über das Krankheitsbild der Rosazea, seine Ätiologie, Klinik, Verlaufsformen, Abgrenzung gegen andere Dermatosen und der Darstellung seiner histologischen Charakteristika sowie der bisherigen Behandlungsformen, wird auf die 13-cis-Retinsäure eingegangen, ein Medikament, das seit kurzem mit Erfolg zur oralen Behandlung der Rosazea eingesetzt wird. 13-cis-Retinsäure zählt zu den Retinoiden, synthetisch herstellbaren Abkömmlingen der Vitamin-A-Säure, und wurde bis jetzt vorwiegend in der Aknetherapie verwendet. Den bisher bekannten Wirkungen und den klinischen Erfolgen der 13-cis-Retinsäure als Rosazeatherapeutikum werden in dieser Studie die histologischen Veränderungen der Hautbiopsien von zehn Rosazeapatienten gegenübergestellt. Die Patienten wurden mit 0,05, 0,5 oder 1,0 mg 13-cis-Retinsäure pro Kilogramm Körpergewicht/Tag behandelt. Die Gewebeproben wurden vier bis sechzehn Wochen nach Behandlungsbeginn entnommen und jeweils mit der entsprechenden Biopsie vor Therapie verglichen. Da von einem Patienten zwei Proben während der Behandlung vorlagen, standen elf Biopsiepaare zur Auswertung zur Verfügung. Im histologischen Präparat wurden die Talgdrüsenquerschnittsfläche, die Zahl der Entzündungszellen und die Gefäßquerschnittsfläche bestimmt. Ohne Berücksichtigung von Therapiedauer und Einzeldosierung ergab sich eine durchschnittliche Abnahme des Talgdrüsenquerschnitts von über 30 Prozent, der erfaßte Gefäßquerschnitt und die Zahl der Entzündungszellen gingen um knapp 30 Prozent zurück. In der Gruppe der vier bis acht Wochen lang behandelten Patienten gingen die Talgdrüsen- und die Gefäßquerschnitte sogar um jeweils 45 Prozent, die Zahl der Entzündungszellen um ein Drittel zurück. Die Abhängigkeit der genannten Wirkungen von der kumulativen Dosis konnte für die Talgdrüsenquerschnittsfläche und für die Entzündungszellen gezeigt werden.

Der Rückgang des Talgdrüsenquerschnitts im histologischen Präparat ist ein bekannter Effekt der 13-cis-Retinsäure und erklärt die Verkleinerung der Rhinophyma durch die Therapie. Die antiinflammatorische Potenz des Medikaments zeigt sich klinisch in einer Rück-

bildung der entzündlichen Effloreszenzen und aufgrund dieser Rosazea-studie histologisch in einer Abnahme des entzündlichen Infiltrats. Einen Hinweis, daß auch die Hautgefäße durch die 13-cis-Retinsäure beeinflusst werden könnten, liefert die Reduzierung des im histologischen Präparat erfaßten Gefäßquerschnitts, dem klinisch eine Besserung des Erythems entspricht. Erytheme sind die erste Manifestation der Rosazea und entwickeln sich aus einem flushartigen Erröten, das zunehmend häufiger auftritt und länger anhält. Künftige Untersuchungen könnten zeigen, ob und inwieweit der Erfolg der 13-cis-Retinsäure für die Rosazeabehandlung auch auf eine Beeinflussung dieser Gefäßreaktionen zurückzuführen ist.

✓

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Acker DW, Helwig EB (1967) Rhinophyma with carcinoma. Arch Dermatol 95: 250-254
2. Ackerman AB (1978) Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. A method by pattern analysis. Lea & Febiger, Philadelphia
3. Bannatyne RM, Harnett NM (1976) Metronidazole and acne. Acta Derm Venereol (Stockh) 56: 307-308
4. Bardach HG, Raff M, Poitschek C (1981) Nosologische Stellung der Demodicidosis beim Menschen. Hautarzt 32: 512-518
5. Bernstein JE, Soltani K (1982) Alcohol-induced rosacea flushing blocked by naloxone. Br J Dermatol 107: 59-62
6. Böke W (1981) Hornhaut (Kornea). Entzündungen. In: Francois J, Hollwich F (Hrsg) Augenheilkunde in Klinik und Praxis in vier Bänden, Band 2: Hornhaut - Altershornhaut - Linse - Uvea - Orbita - Epibulbäre Tumoren - Haut und Auge - Auge und Straßenverkehr. Thieme, Stuttgart New York, S 1.5-1.78
7. Bollag W (1981) From vitamin A to retinoids: chemical and pharmacological aspects. In: Orfanos CE, Braun-Falco O, Farber EM, Grupper Ch, Polano MK, Schuppli R (eds) Retinoids-advances in basic research and therapy. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 5-11
8. Bollag W, Hank A (1977) From vitamin A to retinoids. Modern trends in the field of oncology and dermatology. Acta Vitaminol Enzymol (Milano) 31: 113-123
9. Borrie P (1953) Rosacea with special reference to its ocular manifestations. Br J Dermatol 65: 458-463
10. Braun W, Koester H, Taube KM (1978) Metronidazol bei Rosazea. Dermatol Monatsschr 164: 197-199
11. Brehm G (1975) Rosacea und periorale Dermatitis. Aktuel Dermatol 1: 259-265
12. Brendler R (1953) Zur Massagebehandlung der Rosacea. Hautarzt 4: 565-567
13. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS (1978) Metronidazole in anaerobic infections: a review of its activity, pharmacokinetics and therapeutic use. Drugs 16: 387-417
14. Brown S, Shahinian L (1978) Diagnosis and treatment of ocular rosacea. Ophthalmology (Rochester) 85: 779-786
15. Brubaker DB, Hellstrom RH (1977) Carcinoma occurring in rhinophyma. Arch Dermatol 113: 847-848

16. Burton JL, Pye RJ, Meyrick G, Shuster S (1975) The sebum excretion rate in rosacea. *Br J Dermatol* 92: 541-543
17. Camisa C, Eisenstat B, Ragaz A, Weissmann G (1982) The effects of retinoids on neutrophil functions in vitro. *J Am Acad Dermatol* 6: 620-629
18. Cunliffe WJ, Tan SG, Tebbs E (1975) Rosacea, migraine, dixerit. *Br J Dermatol* 93 (Suppl 11): 11-12
19. Dicken CH, Connolly SM (1980) Eruptive xanthomas associated with isotretinoin (13-cis-retinoic acid). *Arch Dermatol* 116: 951-952
20. Drunkenmölle R, Schulz U (1970) Über das Verhalten von Magensäuresekretion und morphologischem Magenschleimhautbefund bei Rosacea. *Dermatologica* 141: 385-392
21. Duke-Elder S (1965) Diseases of the outer eye. Dermatoses. Rosacea. In: Duke-Elder S (ed) *System of ophthalmology*, vol 8 part 1. Henry Kimpton, London, pp 534-546
22. Ecker RI, Winkelmann RK (1979) Demodex granuloma. *Arch Dermatol* 115: 343-344
23. Ellis ChN, Gold RC, Grekin RC, Swanson NA, Anderson ThF, Voorhees JJ (1981) Retinoid-stimulated material in psoriatic epidermis during Ro 10-9359 therapy. In: Orfanos CE, Braun-Falco O, Farber EM, Grupper Ch, Polano MK, Schuppli R (eds) *Retinoids-advances in basic research and therapy*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 93-98
24. Erlach E, Gebhart W, Niebauer G (1976) Zur Pathogenese der granulomatösen Rosacea. *Z Hautkr* 51: 459-464
25. Esterly NB, Furey NL, Flanagan LE (1978) The effect of antimicrobial agents on leukocyte chemotaxis. *Invest Dermatol* 70: 51-55
26. Farrell LN, Strauss JS, Stranieri AM (1980) The treatment of severe cystic acne with 13-cis-retinoic acid. Evaluation of sebum production and the clinical response in a multiple-dose trial. *J Am Acad Dermatol* 3: 602-611
27. Gloor M, Heinkel K, Schulz U (1972) Magenfunktionsprüfungen bei Patienten mit Akne vulgaris, Rosacea und rosaceaartiger perioraler Dermatitis. *Z Hautkr* 47: 267-271
28. Gloor M, Wiegand I, Baumann Ch, Friederich HC (1974) Über Menge und Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide bei Rosacea. *Dermatol Monatsschr* 160: 468-473
29. Götz H, Cronen J (1980) Die UV-Lichtempfindlichkeit der Haut bei der Rosacea. *Z Hautkr* 55: 232-236
30. Goldsmith AJB (1953) The ocular manifestations of rosacea. *Br J Dermatol* 65: 448-457
31. Goldstein JA, Socha-Szott A, Thomsen RJ, Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS (1982) Comparative effect of isotretinoin and etretinate on acne and sebaceous gland secretion. *J Am Acad Dermatol* 6: 760-765

32. Gomes EC, Moskowitz RJ (1980) Effect of 13-cis-retinoic acid on the hamster flank organ. *J Invest Dermatol* 74: 392-397
33. Grosshans EM, Kremer M, Maleville J (1974) Demodex folliculorum und die Histogenese der granulomatösen Rosacea. *Hautarzt* 25: 166-177
34. Grove DI, Mahmoud AAF, Warren KS (1977) Suppression of cell-mediated immunity by metronidazole. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 54: 422-427
35. Guarrera M, Parodi A, Cipriani C, Divano C, Rebora A (1982) Flushing in rosacea: a possible mechanism. *Arch Dermatol Res* 272: 311-316
36. Guilhou JJ, Guilhou E, Malbos S, Meynadier J (1979) Traitement de la rosacée par le métronidazole. *Ann Dermatol Vénereol* 106: 127-129
37. Heilgemeir GP, Braun-Falco O, Plewig G, Sund M (1982) Einfluß der 13-cis-Retinsäure auf das Haarwachstum. *Hautarzt* 33: 533-536
38. Hölzle E, Plewig G, Hofmann C, Roser-Maaß E (1982) Polymorphous light eruption. Experimental reproduction of skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 7: 111-125
39. Hoffmann A, Petzoldt D (1978) Manuelle Lymphdrainage. *Hautarzt* 29: 463-466
40. Ippen H (1981) Leseranfrage: Metronidazol bei Rosazea. *Z Hautkr* 56: 1551
41. Katz RA, Jorgensen H, Nigra TP (1980) Elevation of serum triglyceride levels from oral isotretinoin in disorders of keratinization. *Arch Dermatol* 116: 1369-1372
42. Keining E, Braun-Falco O (1969) *Dermatologie und Venerologie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*, 2. Auflage, Lehmanns, München
43. Kikuchi I, Saita B, Inoue S (1981) Haber's syndrome. Report of a new family. *Arch Dermatol* 117: 321-324
44. Knight AG, Vickers CFH (1975) A follow-up of tetracycline-treated rosacea with special reference to rosacea keratitis. *Br J Dermatol* 93: 577-580
45. Konz B (1975) Zur operativen Behandlung des Rhinophyms. *Hautarzt* 26: 211-214
46. Konz B (1980) Anfragen aus der Praxis: Behandlung von Teleangiektasien im Gesicht. *Hautarzt* 31: 170
47. Korting GW (1969) *Haut und Auge. Eine Korrelationsdermatologie der Periorbitalregion*. Thieme, Stuttgart
48. Korting GW, Denk R (1974) *Dermatologische Differentialdiagnose*. Schattauer, Stuttgart New York
49. Landthaler M, Haina D, Waidelich W, Braun-Falco O (1981) *Therapeutische Laseranwendungen in der Dermatologie*. *Hautarzt* 32: 450-454

50. Landthaler M, Kummermehr J, Wagner A, Nikolowski J, Plewig G (1981) Effects of 13-cis-retinoic acid on sebaceous glands in humans. In: Orfanos CE, Braun-Falco O, Farber EM, Grupper Ch, Polano MK, Schuppli R (eds) Retinoids - advances in basic research and therapy. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 259-266
51. Landthaler M, Kummermehr J, Wagner A, Plewig G (1980) Inhibitory effects of 13-cis-retinoic acid on human sebaceous glands. Arch Dermatol Res 269: 297-309
52. Lever WF, Schaumburg-Lever G (1975) Histopathology of the skin, 5th edn. Lippincott, Philadelphia Toronto
53. Leyden JJ, McGinley KJ (1982) Effect of 13-cis-retinoic acid on sebum production and propionibacterium acnes in severe nodulocystic acne. Arch Dermatol Res 272: 331-337
54. Leyden JJ, Thew M, Kligman AM (1974) Steroid rosacea. Arch Dermatol 110: 619-622
55. Manna V, Marks R, Holt P (1982) Involvement of immune mechanisms in the pathogenesis of rosacea. Br J Dermatol 107: 203-208
56. Marks R (1968) Concepts in the pathogenesis of rosacea. Br J Dermatol 80: 170-177
57. Marks R (1976) Common facial dermatoses. Wright, Bristol
58. Marks R, Beard RJ, Clark ML, Kwok M, Robertson WB (1967) Gastrointestinal observations in rosacea. Lancet I: 739-742
59. Marks R, Harcourt-Webster JN (1969) Histopathology of rosacea. Arch Dermatol 100: 683-691
60. Marks R, Wilkinson DS (1979) Rosacea and perioral dermatitis. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG (eds) Textbook of dermatology, 3rd edn, vol II. Blackwell Scientific Publications, Oxford London Edinburgh Melbourne, pp 1433-1440
61. Marks R, Wilson Jones E (1969) Disseminated rosacea. Br J Dermatol 81: 16-28
62. Mills OH, Kligman AM (1976) Topically applied erythromycin in rosacea. Arch Dermatol 112: 553-554
63. Mullanax MG, Kierland RR (1970) Granulomatous rosacea. Arch Dermatol 101: 206-211
64. Nikolowski J, Plewig G (1981) Orale Behandlung der Rosacea mit 13-cis-Retinsäure. Hautarzt 32: 575-584
65. Nikolowski J, Plewig G, Hofmann C (1982) In-vivo-Tests zum Nachweis der antiinflammatorischen Wirkung der 13-cis-Retinsäure. Dermatol Monatsschr 168: 173-181
66. Nunzi E, Rebora A, Hamerlinck F, Cormane RH (1980) Immunopathological studies on rosacea. Br J Dermatol 103: 543-551
67. Parodi A, Guarrera M, Rebora A (1980) Flushing in rosacea: an experimental approach. Arch Dermatol Res 269: 269-273

68. Peck GL (1980) Retinoids in Dermatology. An interim report. Arch Dermatol 116: 283-284
69. Peck GL, Olsen TG, Yoder FW, Strauss JS, Downing DT, Pandya M, Butkus D, Arnaud-Battandier J (1979) Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid. N Engl J Med 300: 329-333
70. Peck GL, Yoder FW, Olsen TG, Pandya M, Butkus D (1978) Treatment of Darier's disease, lamellar ichthyosis, pityriasis rubra pilaris, cystic acne, and basal cell carcinoma with oral 13-cis-retinoic acid. Dermatologica 157 (Suppl 1): 11-12
71. Persi A, Rebora A (1981) Metronidazole and demodex folliculorum. Acta Derm Venereol (Stockh) 61: 182-183
72. Pinkus H, Mehregan AH (1976) A guide to dermatohistopathology, 2nd edn. Appleton-Century-Crofts, New York
73. Plewig G (1979) Rosazea. In: Korting GW (Hrsg) Dermatologie in Praxis und Klinik für die fachärztliche Weiterbildung in vier Bänden, Bd III. Thieme, Stuttgart, S. 27.30 - 27.34
74. Plewig G (1980) Der Einfluß des aromatischen Retinoids Ro 10-9359 und der 13-cis-Retinsäure Ro 4-3780 auf die Talgdrüsen des Syrischen Hamsters. Arch Dermatol Res 268: 239-246
75. Plewig G, Braun-Falco O (1974) Gramnegative Follikulitis. Hautarzt 25: 541-546
76. Plewig G, Gollnick H, Meigel W, Wokalek H (1981) 13-cis-Retinsäure zur oralen Behandlung der Acne conglobata. Ergebnisse einer multizentrischen Studie. Hautarzt 32: 634-646
77. Plewig G, Hofmann C, Hölzle E (1979) Polymorphe Lichtdermatose. In: Braun-Falco O, Wolff HH (Hrsg) Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie, neunten Band. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 117-127
78. Plewig G, Kligman AM (1978) Akne. Pathogenese Morphologie Therapie. Springer, Berlin Heidelberg New York
79. Plewig G, Nikolowski J, Wolff HH (1982) Action of isotretinoin in acne rosacea and gram-negative folliculitis. J Am Acad Dermatol 6: 766-785
80. Plewig G, Schöpf E (1975) Anti-inflammatory effects of antimicrobial agents: an in vivo study. J Invest Dermatol 65: 532-536
81. Plewig G, Wagner A (1981) Anti-inflammatory effects of 13-cis-retinoic acid. An in vivo study. Arch Dermatol Res 270: 89-94
82. Plewig G, Wagner A, Braun-Falco O (1980) Orale Behandlung schwerster Akneformen mit 13-cis-Retinsäure. Münch Med Wochenschr 122: 1287-1293
83. Plewig G, Wagner A, Nikolowski J, Landthaler M (1981) Effects of two retinoids in animal experiments and after clinical application in acne patients: 13-cis-retinoic acid Ro 4-3780 and aromatic retinoid Ro 10-9359. In: Orfanos CE, Braun-Falco O, Farber EM, Grupper Ch, Polano MK, Schuppli R (eds) Retinoids-advances in basic research and therapy. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 219-235

84. Pye RJ, Burton JL (1976) Treatment of rosacea by metronidazole. *Lancet* I: 1211-1212
85. Pye RJ, Meyrick G, Burton JL (1976) Skin surface lipid composition in rosacea. *Br J Dermatol* 94: 161-164
86. Roe JFC (1979) A critical appraisal of the toxicology of metronidazole. In: Phillips I, Collier J (eds) *Metronidazole*. Royal society of medicine. International congress and symposium series no 18. Academic Press, London, pp 215-222
87. Röckl H, Schröpl F, Scherer M (1969) Rosacea mit extrafacialer Lokalisation. *Hautarzt* 20: 348-351
88. Ruffli T, Mumcuoglu Y (1981) The hair follicle mites demodex folliculorum and demodex brevis: biology and medical importance. A review. *Dermatologica* 162: 1-11
89. Ruffli T, Mumcuoglu Y, Cajacob A, Büchner S (1981) Demodex folliculorum: Zur Ätiopathogenese und Therapie der Rosazea und der perioralen Dermatitis. *Dermatologica* 162: 12-26
90. Saihan EM, Burton JL (1980) A double-blind trial of metronidazole versus oxytetracycline therapy for rosacea. *Br J Dermatol* 102: 443-445
91. Savin JA, Alexander S, Marks R (1972) A rosacea-like eruption of children. *Br J Dermatol* 87: 425-429
92. Schill WB, Wagner A, Nikolowski J, Plewig G (1981) Aromatic retinoid and 13-cis-retinoic acid: dermatological investigations. In: Orfanos CE, Braun-Falco O, Farber EM, Grupper Ch, Polano MK, Schuppli R (eds) *Retinoids - advances in basic research and therapy*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 389-395
93. Schirner A, Haneke E (1981) Rosacea und Metronidazol. *Aktuel Dermatol* 7: 27-30
94. Schöpf E, Plewig G (1979) Effects of antimicrobial agents on leukocyte locomotion and chemotaxis. In: Thivolet J, Schmitt D (eds) *Cutaneous immunopathology*. Inserm, Paris, pp 437-452
95. Seiji M, Otaki N (1971) Haber's syndrome. Familial rosacea-like dermatosis with keratotic plaques and pitted scars. *Arch Dermatol* 103: 452-455
96. Sneddon IB (1966) A clinical trial of tetracycline in rosacea. *Br J Dermatol* 78: 649-652
97. Söbye P (1950) Aetiology and pathogenesis of rosacea. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 30: 137-158
98. Söbye P (1951) Treatment of rosacea by massage. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 31: 174-183
99. Steigleder GK (1971) Differentialdiagnose der Rosacea. *Hautarzt* 22: 91-94
100. Stieger M (1979) Metronidazol (Flagyl) als Therapievariante bei "Rosazea" und "Perioraler Dermatitis" (Vorläufige Mitteilung). *Z Hautkr* 54: 671-672

101. Strauss JS (1979) Disorders of epidermal appendages. Sebaceous glands. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF (eds) *Dermatology in general medicine. Textbook and atlas*, 2nd edn. McGraw-Hill Book Company, New York St Louis San Francisco Auckland Bogota Düsseldorf Johannesburg London Madrid Mexico Montreal New Delhi Panama Paris Sao Paulo Singapore Sydney Tokyo Toronto, pp 437-458
102. Strauss JS, Stranieri AM, Farrell LN, Downing DT (1980) The effect of marked inhibition of sebum production with 13-cis-retinoic acid on skin surface lipid composition. *J Invest Dermatol* 74: 66-67
103. Strauss JS, Thomsen RJ, Farrell LN, Stranieri AM (1981) Oral retinoids: effects on human sebaceous glands and nodulocystic acne. In: Orfanos CE, Braun-Falco O, Farber EM, Grupper Ch, Polano MK, Schuppli R (eds) *Retinoids-advances in basic research and therapy*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 237-243
104. Tanga MR, Antani JA, Kabade SS (1975) Clinical evaluation of metronidazole as an anti-inflammatory agent. *Int Surg* 60: 75-76
105. Tolman EL (1975) Acne and acneiform dermatoses. In: Moschella SL, Pillsbury DM, Hurley HJ (eds) *Dermatology*, vol II. Saunders, Philadelphia London Toronto, pp 1129-1145
106. Ueki H, Masuda T (1979) Lupus miliaris disseminatus faciei. *Hautarzt* 30: 553-555
107. Veien NK, Stahl D, Brodthagen H (1981) Granulomatous rosacea treated with tetracycline. *Dermatologica* 163: 267-269
108. Wagner A, Plewig G (1980) 13-cis-Retinsäure. Pharmakologische und toxikologische Untersuchungen bei der Behandlung schwerster Akneformen. *Münch Med Wochenschr* 122: 1294-1300
109. Waring GO (1980) Dermatologic disorders. Acne rosacea (acne rosacea erythematosus). In: Fraunfelder FT, Roy FH, Meyer SM (eds) *Current ocular therapy*. Saunders, Philadelphia London Toronto, pp 147-148
110. Weissmann A, Wagner A, Plewig G (1981) Reduction of bacterial skin flora during oral treatment of severe acne with 13-cis-retinoic acid. *Arch Dermatol Res* 270: 179-183
111. Wilkin JK (1981) Oral thermal-induced flushing in erythematotelangiectatic rosacea. *J Invest Dermatol* 76: 15-18
112. Wilkin J (1982) A quantitative, non-invasive method for the characterization of flushing reactions. *J Invest Dermatol* 78: 276-279
113. Wilkin JK, Josephs JA (1980) Infrared photographic studies of rosacea. *Arch Dermatol* 116: 676-678

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. O. Braun-Falco, der mir die Möglichkeit gab, meine Dissertation an seiner Klinik anzufertigen.

Herr Prof. Dr. G. Plewig trug wesentlich zum Gelingen der Doktorarbeit bei, indem er auf meine Fragen stets geduldig und verständnisvoll einging.

Herrn Prof. Dr. F.H. Stefani von der Augenklinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. O.-E. Lund) danke ich, daß er mir bei der Literatursuche zum Abschnitt "Augenbeteiligung" behilflich war.

Frau A. Ruhfus danke ich für die Herstellung der histologischen Schnitte, Herrn P. Bilek für die Anfertigung der Photographien.

Schließlich möchte ich meinen Eltern danken, die mir das Medizinstudium ermöglichten.

Lebenslauf

Erich S c h i l l e r

Geboren: 9. Januar 1958 in Dietmannsried
Kreis Oberallgäu

Schulen: 1964 - 1968 Besuch der Grundschule in
Dietmannsried
1968 - 1977 Besuch des Allgäu-Gymnasiums
in Kempten/Allgäu
1977 dort Abitur.

Studium: Im Wintersemester 1977/78 Immatrikulation an der
Ludwig-Maximilians-Universität in München
im Fach Medizin.

Abgelegte Prüfungen:

1979 Ärztliche Vorprüfung
1980 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1983 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Im April 1984 Abschluß des Studiums mit dem
3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Mit der vorliegenden Arbeit war ich vom Juli 1981
bis Januar 1983 beschäftigt.

